Postverlagsort Berlin

41 B
598

ALBRECHT VON GRAEFES ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING HEIDELBERG
H. K. MÜLLER BONN
E. SCHRECK ERLANGEN

163. BAND, 3. HEFT

MIT 68 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 24. MAI 1961)

BOSTON
JUL 18 1961
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1961

lbrecht v. Graefes Arch. Ophthal.

Preis DM 32.80

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie

vereinigt (seit 1938) mit

Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe, F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt, F. C. Donders, Th. Leber*, später von *H. Sattler, H. Snellen, A. Wagenmann, E. Fuchs, E. v. Hippel, W. Löhlein, E. Hertel, K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2 bis 33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie", vereinigt (seit 1938) mit *„Archiv für Augenheilkunde"*, erscheint zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Kapellenweg 22.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Springer-Verlag

Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901, Fernschreibnummer 04-61723

Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301, Fernschreibnummer 01-83319

J. F. Bergmann

München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 440535

---

163. Band — **Inhaltsverzeichnis** — 3. Heft

Seite

Comberg, D., und A. Pilz, Augeninnendruck- und Rigiditätsverhalten bei experimenteller Venendruckerhöhung. Mit 10 Textabbildungen 189

Pilz, A., und D. Comberg, Kreislaufbedingte Augeninnendruckschwankungen. Mit 10 Textabbildungen 203

Sachsenweger, R., Untersuchungen über die Lokalisation der stereoskopischen Wahrnehmung im Großhirn. Mit 3 Textabbildungen 215

Valu, L., und S. Kalapos, Die argyrophilen Fasern des gesunden Corpus ciliare. Mit 4 Textabbildungen 226

Busse Grawitz, P., Die Entstehung kollagener Fasern aus leukocytären Entzündungszellen. Mit 3 Textabbildungen 232

Lukoff, L., und H. David, Zur Frage der Strukturveränderungen lyophilisierten Glaskörpergewebes. Mit 2 Textabbildungen 240

Mackensen, G., G. K. von Noorden, A. Rommel und W. Vogels, Führungsbewegungen amblyopischer Augen. I. Mitteilung. Zur Physiologie der Führungsbewegungen. Mit 18 Textabbildungen 244

Mackensen, G., G. K. von Noorden und U. Löhr, Führungsbewegungen amblyopischer Augen. II. Mitteilung. Pathologische Befunde bei der Schielamblyopie. Mit 6 Textabbildungen 267

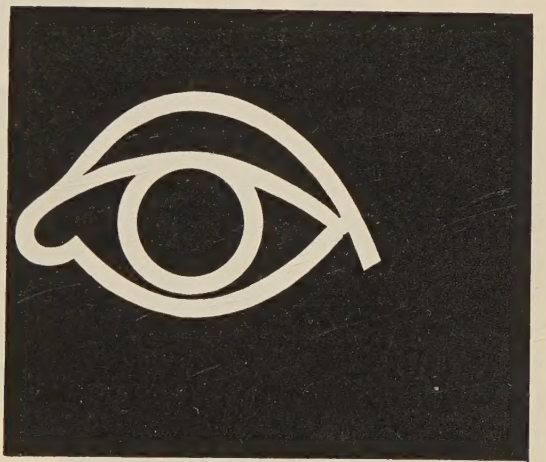
Hähnel, R., Untersuchungen zur chemischen Struktur von α-Kristallin. Mit 9 Textabbildungen 283

Lehnert, W., und W. Thieme, Das Elektroretinogramm bei Stauungspapille. Mit 3 Textabbildungen 303

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

CHLORAMPHENICOL «BOEHRINGER»

Bei allen Infektionen des Auges



PARAXIN®-

AUGENSALBE

Bei schweren Fällen
zusammen mit
Kapseln, Dragées oder Trockensaft
die optimale Therapie

boehringer

C. F. Boehringer & Soehne GmbH · Mannheim

DIE
MÖLLER
REFRAKTIONS-EINHEIT
zur subjektiven Augenprüfung besteht aus einer
Instrumentensäule
mit Beleuchtungseinrichtung und Untersuchungsstuhl; sie trägt an je einem Schwenkarm das
Brillenbestimmungsgerät
VISUTEST mit eingebauten Prüflinsen sph. bis ± 25,0 dpt und zyl. bis -6,0 dpt, einschwenkbarer Nahleseprobe samt dem
Kreuzzylindervorsatz ASTIMESS
nach Dr. Reiner zur exakten und raschen Durchführung der Kreuzzylindermethode und den
Sehzeichenprojektor JDEMVISUS
nach Prof. Dr. Dr. Schober zur Projektion der für eine moderne Augenprüfung erforderlichen Testzeichen.
J·D·MÖLLER OPTISCHE WERKE GMBH · WEDEL/HOLST

Vor kurzem erschien:

Die Wüsten der Erde

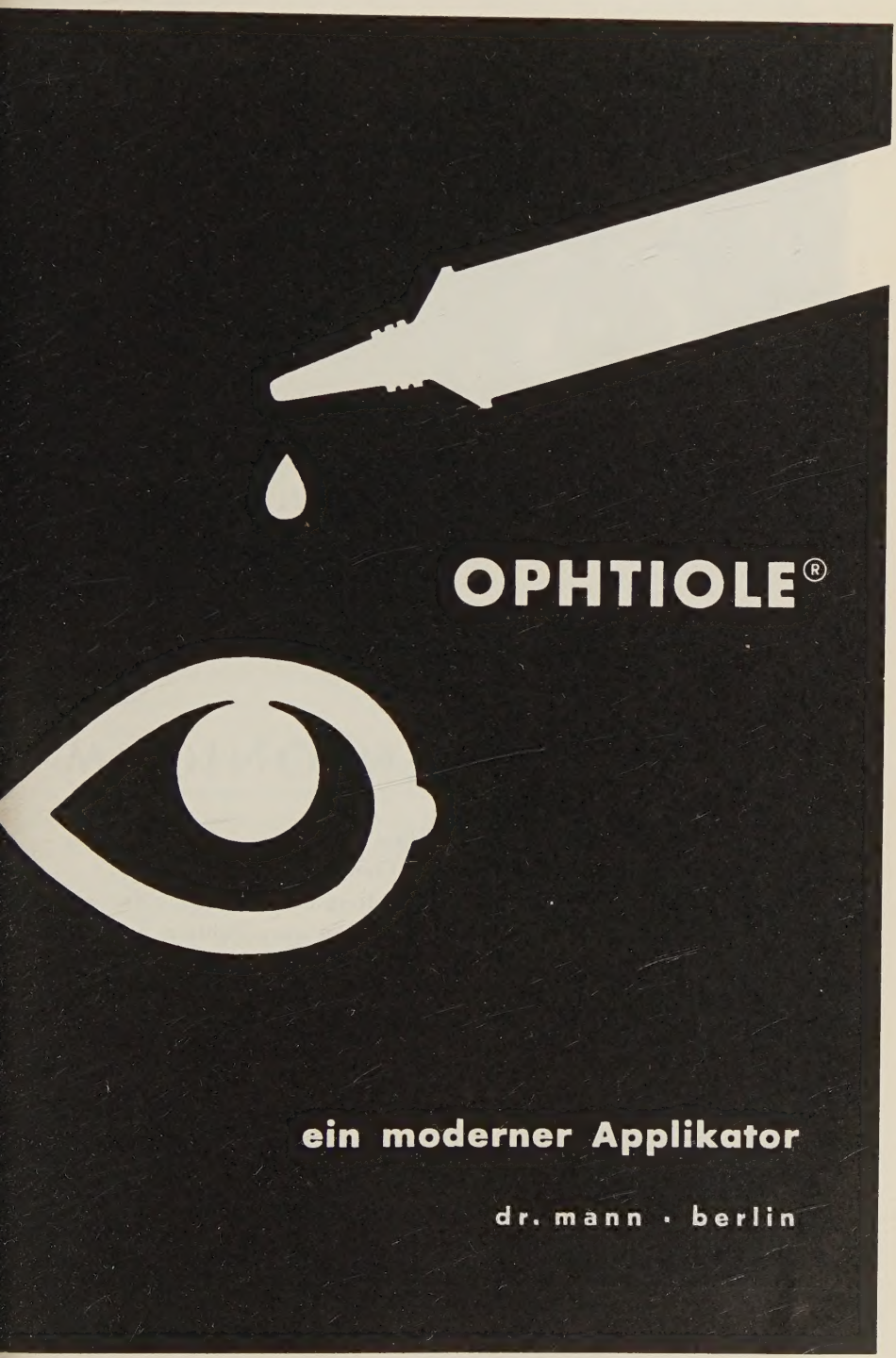
und ihre Erforschung

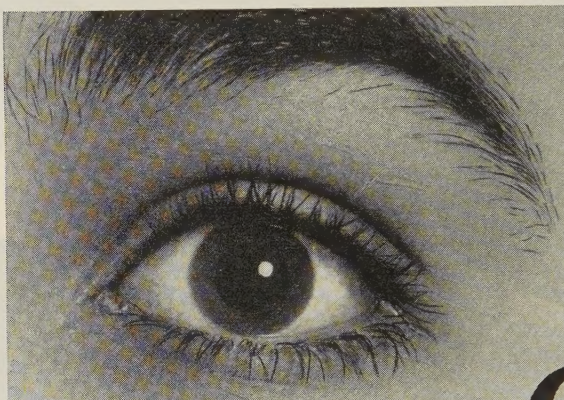
Von Professor Dr. ALFONS GABRIEL
Wien

(Verständliche Wissenschaft. Naturwissen
schaftliche Abteilung. Herausgegeben vo
Professor Dr. KARL VON FISCH, München
Sechsundsiebzigster Band)

Mit 34 Abbildungen und einem Karten
anhang. VIII, 167 Seiten Kl.-8°.
Ganzleinen DM 8,80

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBE


OPHTIOLE®
ein moderner Applikator
dr. mann · berlin



Solan®

AUGENTONICUM

Bei funktionellen Sehstörungen muskulärer oder nervöser Genese:
Vorzeitiger Ermüdung der Augen, Lichtscheu, Verschwimmen der in ausgeruhtem Zustand klaren Bilder, Augen- und Kopfschmerz, Brennen der Augen, Fremdkörpergefühl

Zur medikamentösen Beeinflussung der Entwicklung des grauen Altersstars

Solan Augentonicum
Guttiole zu 10 ccm

DM 1.80
(Apothekenverkauf o.U.-St.)

Literatur und Muster auf Anforderung

DR. WINZER Chemisch-pharmazeutische Fabrik KONSTANZ

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 189—202 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Berlin
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. K. Velhagen)

Augeninnendruck- und Rigiditätsverhalten bei experimenteller Venendruckerhöhung

Von

D. Comberg und A. Pilz

Mit 10 Textabbildungen

Der Reaktionsweise, dem Füllungszustand und den Wandverhältnissen des intraocularen Gefäßkörpers wird für die Pathologie des Glaukoms, in erster Linie seiner kongestiven Form, von vielen Autoren eine wesentliche Bedeutung beigemessen (Lit. bei Leydhecker, Pietruschka, Davson).

Schwankungen des arteriellen und venösen Druckes können sich auf den Augeninnendruck übertragen. Vermittler ist der Inhalt des intraocularen Gefäßkörpers als intravasal gelegenes Teilvolumen des flüssigen Augeninhalts.

Es ist bereits bekannt, daß man auch im Experiment den Augendruck durch Venenstauung erhöhen kann. Zahlreiche Untersuchungen über experimentellen Verschluß der abführenden Venen des Bulbus und dadurch bedingten Augendruckanstieg liegen vor (Lit. bei Bartel und bei Koster). Halsvenenstauung im Tierversuch hatte schon Wessely vorgenommen, aber eigenartigerweise dabei keine wesentlichen Augendruckerhöhungen gefunden. Spätere Untersuchungen von W. Comberg und Stoewer und von Rosen und Johnston befaßten sich mit der Beeinflussung des Augeninnendruckes durch den Valsalvaschen Versuch. Ähnliche Versuche mit gleichzeitiger Registrierung der Kreislaufgrößen wurden von uns bereits veröffentlicht (Pilz und D. Comberg 1960).

Wir befaßten uns jetzt mit experimentellen dosierten Venendruckerhöhungen im Kopfbereich, hervorgerufen durch Halsvenenstauung und der dadurch verursachten Augeninnendruckänderung. Wir versuchten die Funktion Augeninnendruck/Venendruck kurvenmäßig zu erfassen und ihre Charakteristik darzustellen. Einige Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben wir bereits mitgeteilt (D. Comberg und Pilz 1960).

Im Laufe unserer Stauungsversuche ergab sich die Notwendigkeit, auch Untersuchungen über die Wirkung der Protrusio bulbi auf den Augeninnendruck anzustellen. Ferner wurden Rigiditätsmessungen vor, während und nach der Stauung vorgenommen. Die pulsatorischen

Schwankungen im Verlaufe der Stauung wurden besonders beobachtet und die Bedingungen für das Auftreten von Tonografieeffekten durch die Stauungsdruckerhöhung aufgezeigt.

Methodik

Untersuchungen an über 40 Versuchspersonen verschiedenen Lebensalters, zum Teil mit pathologischen Augenveränderungen wie Glaukom, Iritis, Aderhautsklerose usw. Messung des *Augeninnendruckes* mittels eines nachgeprüften Elektrotonometers nach van Beuningen. Registrierung der Druckwerte fortlaufend durch Schwarzer-Direktschreiber. Zusätzliches Ablesen und Vermerken der Werte von der Tonometerskala. Umrechnung der Teilstrichwerte in Druckwerte (mm Hg) mit Hilfe der Friedenwald-Tabelle 1955 bzw. des Friedenwald-Nomogramms 1955. *Rigiditätsmessung* nach Friedenwald differentialtonometrisch mit Elektrotonometer unter Verwendung verschiedener Auflagegewichte (Nomogramm 1955). Bei einigen Versuchen Augeninnendruckmessung zusätzlich mit Goldmann-Applanationstonometer, das uns die Firme Haag-Streit freundlicherweise zur Verfügung stellte. *Venendruckmessung* direkt an der Vena frontalis mittels Druckkammereinrichtung der Firma Schwarzer. Verstärkung durch Demodulatorkanalsystem, Registrierung synchron mit der Aufzeichnung der Tonometeranzeigen durch Direktschreiber. *Venenstauung* durch aufblasbare Halsmanschette, stufenweise. *Exophthalmometrie* mit Spiegelexophthalmometer nach Hertel. Experimentelle Erzeugung einer *Protrusio* bulbi durch retrobulbäre Injektion von physiologischer Kochsalzlösung mit langer gerader Kanüle von unten temporal.

a) Stauung und Protrusio bulbi. Durch die vermehrte Füllung der Orbitalvenen bei der Halsvenenstauung wird der Bulbus in gewissem Maße aus der Orbita hervorgedrängt. Gleichzeitig halten ihn die äußeren Augenmuskeln, die Lider usw. zurück. Es ist klar, daß diese bei jeder rasch auftretenden Protrusio bulbi in 2 Richtungen auf den Bulbus einwirkende mechanische Gewalt ihn in gewissem Maße zu verformen, zu komprimieren sucht und dadurch auch den Augeninnendruck erhöhen muß. Uns interessierte die Frage, ob und in welchem Maße die Halsvenenstauung auf diesem Wege den Augeninnendruck beeinflußt. Dazu erzeugten wir experimentell bei einigen Versuchspersonen zuerst eine Protrusio bulbi mittels Halsvenenstauung und dann später in ähnlichem, meist etwas höherem Maße durch retrobulbäre Injektion physiologischer Kochsalzlösung. Die Versuchspersonen hatten verschiedene Ausgangswerte der exophthalmometrisch gemessenen Bulbuslage. In Abb. 1 sind die Versuche in Kurven dargestellt. An den Punkten *a*, *b* und *c* wurden jeweils der Augeninnendruck und der Exophthalmometerwert gemessen. Die Punkte *a* geben die jeweiligen Ausgangswerte an, die Punkte *b* die Werte während der Halsvenenstauung, die Punkte *c* die Werte nach retrobulbärer Injektion von Kochsalzlösung. Es ergibt sich folgendes: Liegen die exophthalmometrischen Ausgangswerte im Normalbereich und wenig darüber, so ist stauungsbedingte Augeninnendruckerhöhung sicher nicht Folge einer durch die Protrusio bulbi bewirkten Bulbuskompression von außen, denn eine deutlich stärkere Protrusio bulbi

durch retrobulbäre Injektion erhöht den Augeninnendruck nicht oder kaum. Liegt jedoch schon zu Versuchsbeginn ein Exophthalmus vor, so erhöht sich der Augendruck bei weiterem Hervordrängen des Bulbus durch retrobulbäre Injektion deutlich, so ist also auch die stauungsbedingte Augendruckerhöhung zum Teil auf Bulbuskompression von außen zurückzuführen.

Die nachfolgenden Untersuchungen wurden bei Versuchspersonen vorgenommen, bei denen kein Exophthalmus bestand. Die stauungsbedingte Augendruckerhöhung ist also bei diesen Fällen durch die vermehrte Füllung des intraocularen Gefäßkörpers verursacht.

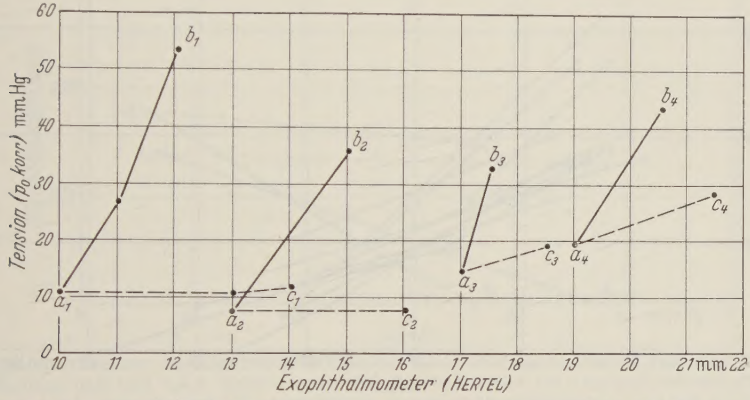


Abb. 1. Experimentelle Protrusio bulbi, einmal durch Venenstauung mit der Halsmanschette b_{1-4}, dann durch retrobulbäre Injektion von physiologischer Kochsalzlösung c_{1-4}

b) Stauung und Rigidität. Fehler jeder tonometrischen Messung, vor allem bei Benutzung des Schiötz-Tonometers, entstehen daraus, daß durch das Gewicht des Tonometers der Augeninnendruck verändert wird. Der Augeninnendruck ohne Tonometerbelastung, das sog. P_0, wird durch das auf dem Auge ruhende Tonometer zum sog. P_t erhöht. Die Beziehung P_0 zu P_t ist mit Hilfe des Friedenwaldschen Rigiditätskoeffizienten zu finden und je nach Beschaffenheit des Bulbus verschieden. Allgemein besteht die Ansicht, der Rigiditätskoeffizient bezeichne nur die Materialeigenschaft der Sklerawand, die Sklera„rigidität". In letzter Zeit wurden von verschiedenen Autoren (s. bei Draeger) Änderungen des Rigiditätskoeffizienten im höheren Druckbereich gefunden und auf die spezifische Dehnungskurve der Sklera zurückgeführt. Eine Bestätigung fand diese Ansicht durch Untersuchungen an Leichenaugen (Gloster). Alle Untersucher stellten ein Absinken des Rigiditätskoeffizienten fest, wenn der Augendruck erhöht wurde, durch Belastungsproben, im Tagesablauf, bei Leichenaugen durch Injektion. Im Gegensatz dazu fanden Weekers und Prijot bei einem

(Tumor-) Auge in vivo keinen Rigiditätsabfall, als sie den Augendruck durch Injektion von Flüssigkeit in das Auge erhöhten.

Bei der stauungsbedingten Augeninnendruckerhöhung konnten wir einen Abfall der Rigidität feststellen. Abb. 2 zeigt diese Versuchsreihe. Wir haben jeweils die Meßpunkte einer Versuchsperson durch eine Linie verbunden. Links sieht man bei niedrigem Augeninnendruck die relativ höheren Rigiditätswerte, rechts ist der Augendruck durch Venenstauung mit der Halsmanschette erhöht. Hier ist die Rigidität deutlich abgesunken. Dieses Ergebnis stimmt im wesentlichen mit den in der oben-

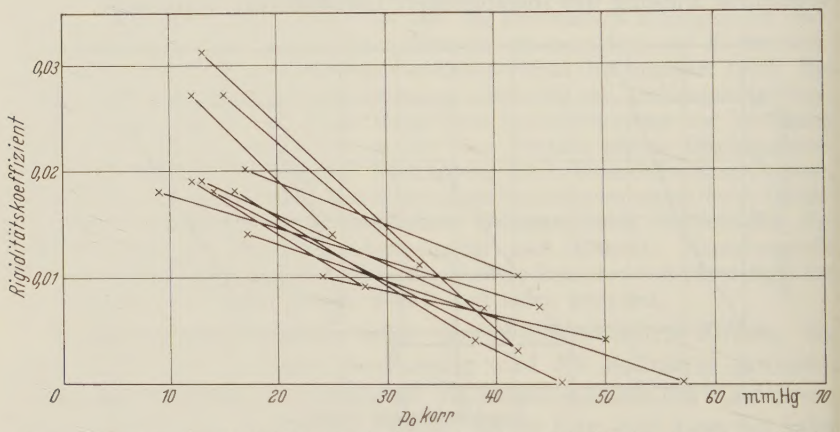


Abb. 2. Absinken des Rigiditätskoeffizienten unter stauungsbedingter Augeninnendruckerhöhung. Die 2 Meßpunkte eines Versuches sind jeweils durch eine Linie verbunden

genannten Literatur mitgeteilten Befunden überein. Auffällig ist nur, daß wir bei unseren Versuchen außerordentlich niedrige Rigiditätswerte fanden. Außer der aus den Glosterschen Versuchen sich ergebenden Erklärung dieses Rigiditätsverhaltens fanden wir durch unsere Stauungsversuche noch eine weitere Erklärungsmöglichkeit. Die Versuche unter c) zeigen, daß bei der Venendruckerhöhung schließlich der Augendruck vom Venendruck „mitgenommen" wird. Das erweiterte Volumen des intraocularen Gefäßkörpers „trägt" den Augeninnendruck. Dieses Volumen ist verdrängbar, bei Auflegen schwererer Tonometerzusatzgewichte während der Rigiditätsmessung weicht es zum Teil in die extrabulbären Gefäße aus, der Augeninnendruck bleibt fast unverändert auch unter Belastung mit verschiedenen Tonometergewichten: der differentialtonometrisch gemessene sog. Rigiditätskoeffizient nähert sich dem Werte *0*. Er bleibt meist etwas über *0*, da die Volumenausweichsmöglichkeit begrenzt ist. Der differentialtonometrisch bestimmte Koeffizient ist nur reziproker Ausdruck einer Volumenverschieblichkeit und unter den Bedingungen der durch Stauung hervorgerufenen

Augeninnendrucksteigerung mit Sicherheit nicht nur Ausdruck der Sklerarigidität. Unter den hier genannten Bedingungen, die denen der „Offen-Manometer-Tonometrie" ähneln, besteht ideale Volumenverdrängbarkeit; differentialtonometrisch würde auch bei der „Offen-Manometer-Tonometrie" ein sog. Rigiditätskoeffizient 0 gefunden werden, der dabei natürlich nichts über die Skleraeigenschaften aussagt.

Um unsere Ansichten zu stützen, haben wir noch folgenden Versuch vorgenommen, in Anlehnung an das Experiment von Weekers und Prijot (Abb. 3): Bei 2 zur Enucleation bestimmten Tumoraugen wurde

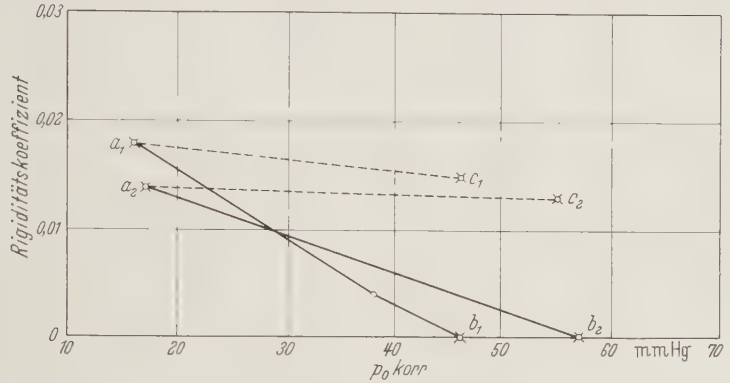


Abb. 3. Absinken des Rigiditätskoeffizienten unter stauungsbedingter Augeninnendruckerhöhung (a_1b_1 und a_2b_2). *Kein* wesentlicher Rigiditätsabfall bei Augeninnendruckerhöhung durch Injektion von Kochsalzlösung in den Bulbusinnenraum (a_1c_1 und a_2c_2)

Rigidität und Augendruck bestimmt (a_1, a_2). Dann wurde durch kräftige Venenstauung der Augeninnendruck erhöht; die Rigidität fiel erwartungsgemäß ab (b_1, b_2). Nach Fortnahme der Stauung stellten sich die alten Druck- und Rigiditätswerte wieder ein. Nun wurde der Augendruck erhöht durch Injektion von physiologischer Kochsalzlösung in den Augeninnenraum (c_1, c_2). Obgleich hierbei derselbe Augendruck wie unter b_1 bzw. b_2 erreicht wurde, kam es diesmal zu keiner oder nur unwesentlicher Rigiditätssenkung, entsprechend dem Befund des Experimentes von Weekers und Prijot. Unser Versuch zeigt auf, daß es Bedingungen gibt, unter denen der sog. Rigiditätskoeffizient sicher nicht nur Ausdruck der Materialeigenschaften der Sklera ist, sondern auch Ausdruck des Füllungszustandes der intraocularen Blutgefäße.

Die hier genannten Rigiditätsschwankungen veranlaßten uns, die P_t-Werte des Druckänderungsablaufes bei den Stauungsversuchen als einzig brauchbare Angabe zu nehmen.

c) Stauung und Augeninnendruck. Synchron mit dem Venendruck wurde der Augeninnendruck registriert. Die Kurven des Anstieges und

Abfalls beider Werte während des Stauungsversuches lassen sich daher gut vergleichen. Auffällig war die prompte Reaktion des Augendruckes auf den Venendruckanstieg. Stufenweise wurden durch dosierte Stauung verschiedene Venendruckhöhen eingestellt. Abb. 4 zeigt das Beispiel solch einer Kurve. Der stufenweise ansteigende Venendruck nimmt von einem bestimmten Punkt an den Augendruck mit in die Höhe. Um einen klaren Überblick über das Druckverhältnis während des Versuches zu bekommen, wurden die Werte in ein Koordinatensystem eingezeichnet.

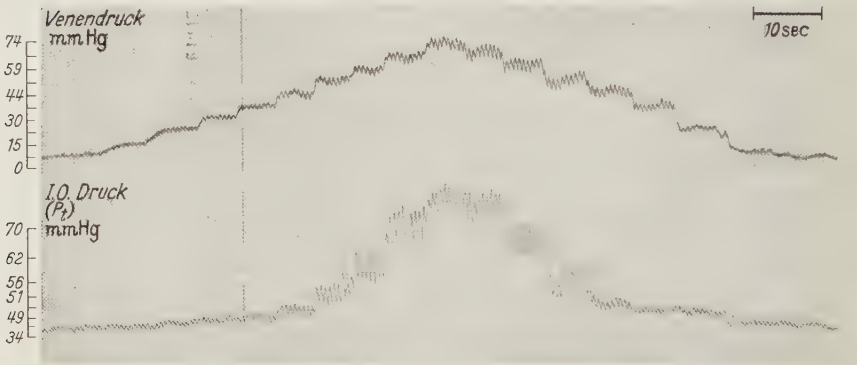


Abb. 4. Der Venendruck wird stufenweise durch Stauung mit der Halsmanschette erhöht, stufenweise steigt der Augendruck mit in die Höhe, unter erheblicher Vergrößerung der Pulsationsamplitude

als Abszisse der Venendruck, als Ordinate der Augeninnendruck. Aus den oben angeführten Gründen wurden die P_i-Werte des Druckänderungsverlaufes angegeben.

In das Koordinatensystem haben wir noch eine Hilfsgerade eingefügt, die vom Nullpunkt ausgeht und mit 45° ansteigt. Besteht Isotonie zwischen Augeninnendruck und Venendruck, so liegen die Meßpunkte auf dieser Geraden. Liegt der intraoculäre Gefäßkörper nur parat, widerstandslos den Venendruck dem Augeninnenraum mitzuteilen, dann muß die Kurve des Stauungsversuches von einem bestimmten Punkt an die Hilfsgerade erreichen und nun auf ihr verlaufen, mit anderen Worten, es wird sich die Isotonie Augendruck/Venendruck einstellen.

Abb. 5 zeigt die Kurve solch eines Versuches, bei dem sich die Isotonie Augendruck/Venendruck einstellte. Diese für die Mehrzahl der Versuche typische Kurve besteht aus 2 Abschnitten, die durch einen deutlichen „Knick" unterteilt sind. Im ersten Abschnitt, solange der Venendruck den Augeninnendruck noch nicht erreicht hat, steigt dieser nur gering oder gar nicht an. Nach dem Knick erfolgt der Anstieg mit einem Winkel von 45°. Es hat den Anschein, als ob hier ein andersartiger Mechanismus der Druckerhöhung einsetzt.

In der Abb. 6 sind die unter unseren Versuchspersonen gefundenen Extremformen einer „Links-" und einer „Rechtsverschiebung" der Stauungsdruckkurve eingetragen. Auch hierbei blieb die Zweiteilung des Druckkurvenverlaufes noch deutlich erkennbar. Die Mehrzahl der Stauungskurven lag mit ihrem 2. Abschnitt auf oder sehr dicht neben der Hilfsgeraden. Von 33 verwertbaren Kurven konnte man 9 nicht als links- oder rechtsverschoben einordnen. Von den übrigen 24 Kurven lagen 8 rechts, 16 links, zum Teil sehr dicht neben der Hilfsgeraden. Eine Zuordnung der Rechts- bzw. Linksverschiebung zu besonderen Erkrankungen bzw. Rigiditätsabweichungen des Auges konnten wir durch unsere Versuche nicht mit Sicherheit geben. An dieser Stelle ist zu betonen, daß die Druckkammer stets im Niveau der etwa in Augenhöhe befindlichen Punktionsstelle aufgestellt wurde.

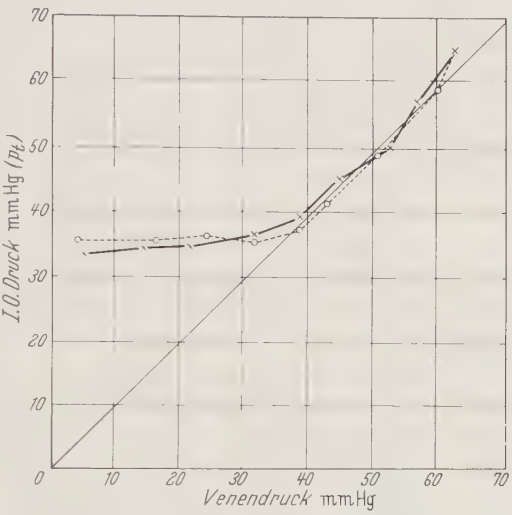


Abb. 5. Typischer Verlauf der Kurve eines Stauungsversuches. Die ausgezogene Linie zeigt den Anstieg, die unterbrochene Linie den Druckabfall

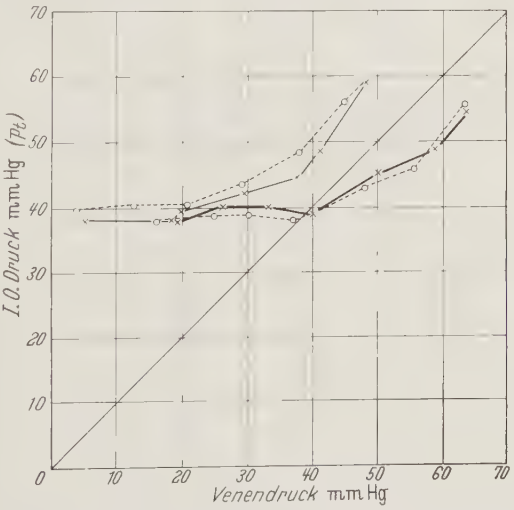


Abb. 6. Die von uns beobachteten extremen „Rechts-" und „Linksverschiebungen" der Kurven der Stauungsversuche. Rechts eine Kurve bei Aderhautsklerose

Auffällig war nur folgendes: Bei 4 von 6 ausgesuchten Fällen hochgradiger Aderhautsklerose lag die Stauungskurve rechts der Hilfsgeraden. Möglicherweise setzt eine erhöhte Gefäßwandrigidität dem Venendruck einen Widerstand entgegen und puffert seine Übertragung auf den Augeninnenraum wirksam ab.

Auf Abb. 7 sind 3 Stauungsversuche kurvenmäßig dargestellt, die am gleichen Auge nacheinander vorgenommen wurden, einmal wurde mit dem Goldmann-Applanationstonometer der Augendruck gemessen, bei den anderen Versuchen mit dem Elektrotonometer mit verschiedenem Aufsatzgewicht. Durch den verschiedenen Auflagedruck der Tonometer entsteht ein jeweils verschiedener Ausgangsdruck P_t. Es zeigt sich nun folgendes interessantes Verhalten: Unabhängig vom Ausgangsdruck P_t schwenken alle 3 Stauungskurven nach Erreichen der Hilfsgeraden in deren Verlauf ein. Die Kurven decken sich zum Teil in ihrem 2. Abschnitt; die mit dem Applanationstonometer gemessene Kurve konnte allerdings nicht entsprechend in die Höhe getrieben werden, weil der Patient hierbei aufrecht sitzen muß. Der Versuch zeigt, daß unabhängig vom Ausgangsdruck des Auges bei entsprechend hohem Venendruck der Augeninnendruck schließlich nur noch Abbild des Venendruckverhaltens ist. Gleiches P_t trotz verschiedenen Tonometergewichtes, das entspricht den Bedingungen bei differentialtonometrisch gemessenem Rigiditätswert *0*.

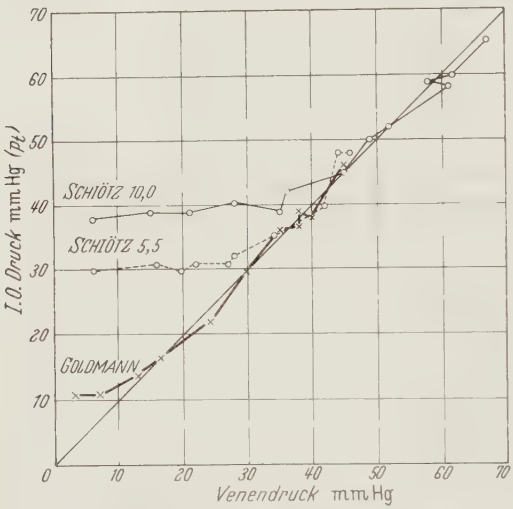


Abb. 7. Kurven von 3 Stauungsversuchen am gleichen Auge. Tonometerbedingt lag jeweils ein anderer Ausgangs-P_t-Wert vor. Alle 3 Kurven schwenken in die Hilfsgerade ein, es kommt zur Isotonie Augeninnendruck/Venendruck

d) Stauung und Pulsation. Während der stauungsbedingten Augeninnendruckerhöhung kommt es zu einer enormen Steigerung der pulsatorischen Augendruckschwankungen. Diese Pulsationssteigerung hat 2 Ursachen. Um das aufzuzeigen, haben wir folgenden Versuch vorgenommen (Abb. 8): am selben Auge wurde einmal durch Halsvenenstauung der Innendruck in 2 Stufen erhöht (S, S'), danach wurde die gleiche Augeninnendruckerhöhung durch Druck auf den Bulbus von außen hervorgerufen (K, K'). Das zeigt:

1. kann die einfache Bulbuskompression, „extravasale Augendruckerhöhung" auch erreichbar durch das Tonometerauflagegewicht, die Amplituden der pulsatorischen Augeninnendruckschwankungen vergrößern.

Erklärung: Bei Anstieg des Augendruckes übernimmt der flüssige Augeninhalt von der Vene zur Arterie fortschreitend Wandfunktion des intraocularen Gefäß-

körpers, der flüssige Bulbusinhalt und durch seine Vermittlung die Bulbuskapsel werden zunehmend zur entlastenden Vis a tergo der Gefäßwände der intraocularen Capillaren, Arteriolen und schließlich der Arterien. Zunehmend teilt sich daher der Puls dem Augeninnendruck mit;

2. es kommt unter der Stauung zu erheblichem Anstieg der Venenpulsamplituden (Abb. 8 oben). Bestimmt der Venendruck mit seinen hohen Pulsationen den Augeninnendruck, besteht also die oben aufgezeigte Isotonie Augendruck/Venendruck, so werden sich mehr oder weniger isoton auch die Venenpulsationen dem Augeninnendruck mitteilen müssen. Flüssiger Bulbusinhalt und Bulbuskapsel spielen hierbei die Rolle der entlastenden Vis a tergo der Venenwand.

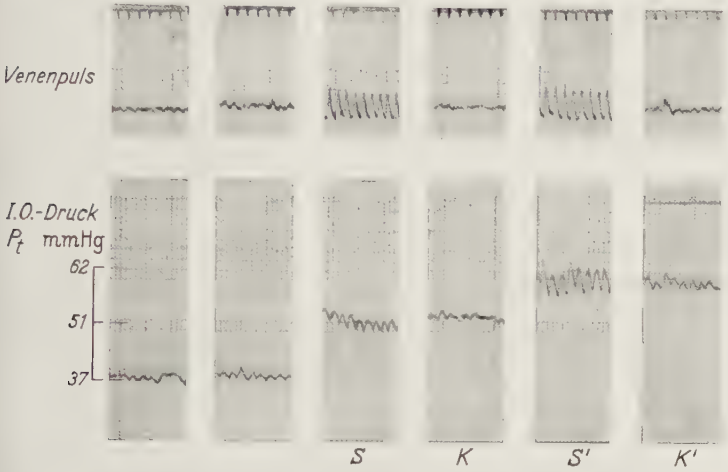


Abb. 8. Amplitudenerhöhung der tonometrisch aufgenommenen pulsatorischen Augendruckschwankungen bei Erhöhung des Augeninnendruckes einmal durch Stauung (S,S'), zum anderen durch mechanische Bulbuskompression von außen (K,K'). Oben ist der mit einem EEG-Kanal aufgenommene Venendruck eingeschrieben

e) Kammerwasserexpressionseffekt der stauungsbedingten Augeninnendrucksteigerung (Abb. 9). Jede Augeninnendruckerhöhung durch Bulbuskompression führt zu einem erhöhten Kammerabfluß. Die Belastung mit dem Tonometergewicht bewirkt den sog. Tonografieeffekt. Die Augeninnendruckerhöhung durch Stauung ist bei normalen Augen ohne Expressionseffekt. Da sich unter der Stauung die Isotonie Augendruck/Venendruck einstellt, steht dem erhöhten Augendruck an der Kammerwasserabflußstelle der gleichhohe Venendruck entgegen. Läuft die Kammerwasserproduktion noch unter der Stauung weiter, so ist der Augendruck nach Fortlassen der Stauung höher als der vorher bestehende. Im Gegensatz dazu kann die stauungsbedingte Augendrucksteigerung einen erheblichen Kammerwasserexpressionseffekt dann aufweisen, wenn das Kammerwasser in ein paravasales, extrabulbär liegendes Depot, etwa ein funktionsfähiges Sickerkissen nach fistulierender antiglaukomatöser Operation abgeführt werden kann (Abb. 9 unten). Kommt es interkurrent während einer Grantschen Tonografie zur stauungsbedingten

Augendrucksteigerung, etwa durch Pressen des Patienten, so entsteht ein fehlerhafter Wert „Q"; der Fehler wirkt sich entgegengesetzt aus, je nachdem, ob das Kammerwasser in das Venensystem oder in ein paravasales Depot (Sickerkissen) abfließt. Beim normalen Auge kann die Tonografie durch interkurrent einwirkende Stauung gestoppt werden, da sich hier wieder die Isotonie Augendruck (P_t)/Venendruck einstellt (s. Abb. 7 und 9). Bei Bestehen eines Sickerkissens wird durch die interkurrente Stauung während der Tonografie das „Q" fehlerhaft vergrößert.

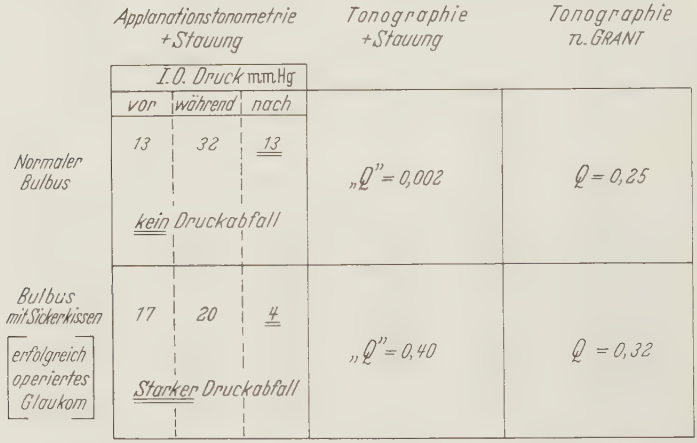


Abb. 9. Kammerwasserexpressionseffekt durch stauungsbedingte Augeninnendruckerhöhung ist nur vorhanden, wenn das Kammerwasser in ein paravasales Depot abgeführt werden kann. Interkurrent während einer Tonographie einwirkende Venendruckerhöhung führt zu einem fehlerhaften Abflußwert Q. Der Fehler wirkt sich verschieden aus, je nachdem, ob ein Sickerkissen besteht oder nicht

Besprechung

Ziel unserer Untersuchungen war, den Augeninnendruck als Funktion des Venendruckes darzustellen. Von Interesse erscheint der Venendruck, der dicht außerhalb des Bulbus herrscht, direkt an den Austrittstellen der Vv. vorticosae. Eine fortlaufende Messung dieses Druckes ist jedoch beim Menschen zur Zeit technisch nicht möglich. Die V. frontalis liegt in unmittelbarer Nähe des Bulbus; bei dem geringen Druckabfall innerhalb des venösen Kreislaufabschnittes (s. Schema nach W. R. Hess) ist der zwischen Bulbus und V. frontalis entstehende Druckabfall zu vernachlässigen, nimmt zudem unter der Stauung noch weiter ab. Leydhecker gibt eine Zusammenstellung der Ergebnisse von Episkleralvenendruckmessungen verschiedener Autoren. Die von uns gemessenen Druckwerte an der V. frontalis ohne Stauung liegen im mittleren Bereich der bei den verschiedenen Autoren stark voneinander abweichenden Ergebnisse von Pelottendruckmessungen an den Episkleralvenen.

Zur Augeninnendruckmessung bot sich für die Untersuchungen am Menschen natürlich nur die tonometrische Methode an. Schwierigkeiten ergaben sich hier wegen der Rigiditätsschwankungen, deren Auftreten während der Stauung wir nachweisen konnten und für deren Entstehung wir 2 Ursachen für wahrscheinlich halten. Bei den Messungen mit dem Elektrotonometer van Beuningen wählten wir die P_t-Werte (Friedenwald 1955) zur Beurteilung des Druckänderungsablaufes während der Stauung. Die P_t-Werte geben ziemlich genaue Angaben über den während der Tonometrie im Auge herrschenden Druck. Das Auflagegewicht des Goldmann-Applanationstonometers ist gering, die Druckmessung mit ihm relativ rigiditätsunabhängig.

Unser besonderes Interesse galt der Zweiteilung des intraocularen Flüssigkeitsvolumens in dem intravasalen und dem extravasalen Anteil. Beide Volumina wirken, da sie gemeinsam von der Bulbushülle umgeben sind, augeninnendruckbestimmend. Das intravasal gelegene Teilvolumen der intraocularen Flüssigkeit zeigt folgende kennzeichnende Eigenschaften: a) es ist *rasch* in seiner Größe variabel, da ein relativ großer Öffnungsquerschnitt es mit dem extrabulbären Gebiet verbindet. b) Seiner Ausdehnung sind Grenzen gesetzt innerhalb des Bulbus durch die Gefäßwände (Dehnungswiderstand).

Uns beschäftigte vor allem die Frage, ob und in welchem Maße bei Vergrößerung des intraocularen Gefäßkörpers durch Venendruckerhöhung die Grenzen der Dehnbarkeit der Gefäßwände erkennbar würde. Der Vergleich von Augeninnendruck und Gefäßinnendruck müßte bei einer Stauungskurve erkennen lassen, wenn solch eine „Grenze der Dehnbarkeit" erreicht wird. Als weiterer Faktor muß hierbei die Dehnbarkeit der Sklerahülle mitbeachtet werden. Ausdehnungsfähigkeit von Sklerahülle und Gefäßwänden, wie auch das Verhältnis der Dehnbarkeiten bestimmen die Art und das Maß, in dem sich ein erhöhter Gefäßinnendruck dem Augeninnendruck mitteilt. Der arterielle Anteil des intraocularen Gefäßkörpers hat ein geringes Ausdehnungsvermögen, seine Wände stehen unter Vorspannung und sind daher relativ starr der Gefäßinnendruck liegt im arteriellen Schenkel wesentlich über dem Augeninnendruck. Das verhält sich ganz anders im venösen Bereich des intraocularen Gefäßkörpers. Mit schlaffen Wänden liegt der Venenkörper im Bulbus, seine Füllung ist unter normalen Verhältnissen nur aufrechterhalten durch einen Ventilmechanismus an den Austrittsstellen (Baurmann). Unsere Versuche zeigten, daß das Ausdehnungsvermögen des Venenkörpers relativ groß ist zu dem des Bulbus. Daher wird im allgemeinen von dem Moment an, wo der Venendruck den Augeninnendruck erreicht, dieser isoton mit dem Venendruck erhöht. Eine Grenze der Dehnbarkeit des venösen Gefäßkörpers konnten wir in den meisten

Fällen mit unserer Methodik nicht finden. Diese Begrenzung des Ausdehnungsvermögens hätte sich am besten zeigen lassen müssen, wenn

a) die Bulbusrigidität niedrig ist. Bei 3 Patienten mit extrem niedriger Rigidität (Myopie), lag die Kurve auf, bzw. gering links der Hilfsgeraden.

b) Eventuell bei uveitischen Prozessen (Gefäßvordehnung durch vermehrte Füllung). Wir konnten nicht mit Sicherheit eine allgemeine Verschiebung nach rechts von der Hilfsgeraden finden. Die Kurven dieser Patienten lagen jedoch ohne Ausnahme in der Mitte, eine gering rechts der Hilfsgeraden.

c) Bei Aderhautsklerose zeichnete sich eine gewisse Rechtsverschiebung der Kurve ab. Die Starre der Gefäßstruktur und der Gesamtstruktur der Aderhaut macht sich bei diesen Fällen in geringem Maße als Widerstand bemerkbar, der die Übertragung der Venendruckerhöhung auf den Augeninnenraum wirksam abpuffert.

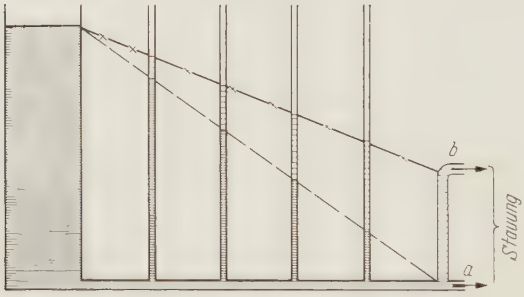


Abb. 10. Venenstauung führt auch zu Druckerhöhungen in den vorgeschalteten Gefäßgebieten mit höherem Druckniveau

Im Gegensatz dazu fanden wir häufig eine Beeinflussung des Augendruckes durch den ansteigenden Venendruck, schon bevor dieser das Niveau des Augeninnendruckes erreicht hatte:

a) In Form ganz flachen Anstieges im Anfangsteil der Kurve vor dem „Knick", auch, wenn die Kurve später „rechts" verlief.

b) In Form einer „Linksverschiebung" der gesamten Kurve.

Dieses Verhalten, daß der noch relativ niedrige Venendruck bei seinem Anstieg schon den auf höherem Niveau liegenden intraocularen Druck ansteigen läßt, ist auf folgende Weise zu erklären:

a) Durch die Stauung steigt reflektorisch als Folge der Druckwirkung der Manschette am Hals und der veränderten Hirndurchblutung der arterielle Blutdruck allgemein an. Bei 10 Personen verschiedener Lebensalter stieg in jedem Falle bei Halsstauung der Brachialisdruck an, systolisch im Mittel um 18 mm Hg, diastolisch um 11 mm Hg. Diese Veränderung dürfte sich nur im Anfangsteil bemerkbar machen, eventuell den Knick abrunden. Später dürfte das Ausweichsvermögen des vergrößerten Venenvolumens die geringe Arterienvolumenvergrößerung verschlucken.

b) Die Venendruckerhöhung wirkt sich auch auf die davor liegenden Gefäßabschnitte druckerhöhend aus (wie das modifizierte Schema nach v. Frey zeigt, Abb. 10).

Die Tatsache, daß eine Linksverschiebung der Stauungsdruckkurve möglich ist, läßt natürlich vermuten, daß ein Teil der zu erwartenden Rechtsverschiebungen durch diese Momente verdeckt wurde. Rechts- wie Linksverschiebungen hielten sich aber beide in relativ geringem Abstand von der Hilfsgeraden. Es sind geringe Abweichungen von der charakteristischen Grundform der Stauungsdruckkurve: die typische Form der Kurve des Stauungsversuches zeigt keinen oder nur geringen Augeninnendruckanstieg bevor der Venendruck den Augendruck erreicht hat. Dann aber biegt die Kurve mit mehr oder weniger scharfem Knick in den Verlauf der Hilfsgeraden ein, die die Isotonie Augeninnendruck/Venendruck verdeutlicht. Im Gegensatz zu den Wandverhältnissen des arteriellen Teiles des intraocularen Gefäßkörpers, dessen wenig dehnungsfähige Wand den Unterschied Arteriendruck/Augeninnendruck bedingt, ist die Wand des venösen Abschnittes dehnbar und teilt den Venendruck in den meisten Fällen voll dem Augeninnendruck mit.

Zusammenfassung

Unter stufenweiser Erhöhung des Venendruckes im Kopfbereich durch Stauung mit der Halsmanschette wurden Venendruck und Augendruck fortlaufend registriert und dann zueinander in Beziehung gesetzt. Diese Untersuchungen wurden bei normalen und pathologischen Augenverhältnissen durchgeführt. Der Augendruck steigt solange nur gering oder gar nicht an, bis der Venendruck das Niveau des Augendruckes erreicht. Dann aber erhöhen sich Augeninnendruck/Venendruck isoton. Abweichungen von diesem Verhalten werden diskutiert.

Rigiditätsuntersuchungen zeigten ein Absinken des Rigiditätskoeffizienten während der stauungsbedingten Augeninnendruckerhöhung. Es läßt sich aufzeigen, daß hierbei der differentialtonometrisch gemessene sog. Rigiditätskoeffizient sicher nicht nur Ausdruck der Materialeigenschaft der Bulbuswand ist.

Weitere Untersuchungen befassen sich mit der Wirkung einer rasch auftretenden Protrusio bulbi auf den Augeninnendruck, mit den Bedingungen für das Auftreten eines Kammerwasserexpressionseffektes während der stauungsbedingten Augeninnendruckerhöhung und mit den Ursachen des Anstieges der Pulsationsamplitude unter der Stauung.

Literatur

Bartels, M.: Über Blutgefäße bei Glaukom und über experimentelles Glaukom durch Versperrung der vorderen Blutbahnen. Z. Augenheilk. **14**, 105, 258, 458 (1905).

Baurmann, M.: Über die Entstehung und klinische Bedeutung des Netzhautvenenpulses. Heidelberger Ber. **45**, 53 (1925). (S. auch bei Davson.)

Comberg, D., u. A. Pilz: Der Augeninnendruck als Funktion des Venendruckes. Heidelberger Ber. **63** (im Druck).

Comberg, W., u. E. Stoewer: Die augendrucksteigernde Wirkung verschiedener Muskelaktionen und ihre Bedeutung für klinische Verhältnisse. Z. Augenheilk. **58**, 92 (1926).

Davson, H.: Physiology of the ocular and cerebrospinal fluids. London: J. A. Churchill 1956.

Draeger, J.: Die Abhängigkeit des Rigiditätskoeffizienten von der Höhe des intraocularen Druckes. Ophthalmologica (Basel) **140**, 55 (1960).

Koster, W.: Beitrag zur Lehre vom Glaukom. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **41** (II), 30 (1895).

Leydhecker, W.: Das Glaukom. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.

Perkins, E. S., and J. Gloster: Distensibility of the Eye. Brit. J. Ophthal. **41**, 93 (1957).

— — Further studies on the distensibility of the eye. Brit. J. Ophthal. **41**, 475 (1957).

Pilz, A., u. D. Comberg: Kreislaufbedingte Augeninnendruckschwankungen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. (im Druck).

Prijot, E., et R. Weekers: Mesure "in vivo" de la rigiditè d'un oeil humain normal par injection de liquide dans la chambre anterieure. Bull. Soc. belge Ophtal. **121**, 292 (1959).

Rosen, D. A., and V. C. Johnston: Ocular pressure pattern in the Valsalva maneuver. A.M.A. Arch. Ophthal. **62**, 810 (1959).

Thiel, R.: Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. IV. Berlin: Springer 1931.

Wessely, K.: Experimentelle Untersuchungen über den Augendruck sowie über qualitative und quantitative Beeinflussung des intraocularen Flüssigkeitswechsels Arch. Augenheilk. **60**, 1, 97 (1908).

Dr. D. Comberg und Dr. A. Pilz,
Universitäts-Augenklinik der Charité, Berlin N 4, Ziegelstr. 5—12

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 203—214 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik der Charité, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. Velhagen)

Kreislaufbedingte Augeninnendruckschwankungen

Von

A. Pilz und D. Comberg

Mit 10 Textabbildungen

Mit der intraocularen Flüssigkeit sind zahlreiche Gefäße in einer gemeinsamen Hülle eingeschlossen. Damit ist eine gegenseitige Beeinflussung der jeweiligen Drucke gegeben, wobei man zweckmäßigerweise vorerst Arterien und Venen als voneinander getrennte Systeme betrachtet. Durch die elastischen Kräfte von Gefäß- und Bulbuswand, sowie Ventilmechanismen wird das Ausmaß der Druckübertragung modifiziert.

In der vorliegenden Arbeit, von der Teilergebnisse bereits mitgeteilt wurden (Pilz und Comberg 1960), wird die Auswirkung kurzfristiger Arterien- und Venendruckänderungen auf den intraocularen Druck untersucht. Wir lösten hämodynamische Reaktionen vorzugsweise durch Pressen aus, d. h. intrathorakale Drucksteigerung, einer Bedingung, „unter der ein großer Teil unserer Bewegungen, Arbeiten und Verrichtungen verläuft" (Bürger und Michel 1957).

In einem ersten Abschnitt wird das verschiedenartige Verhalten des intraocularen Druckes bei komplexen hämodynamischen Reaktionen beschrieben. Dazu wurden bei etwa 100 Personen Augendruckkurven aufgenommen, in Abhängigkeit von Preßdruckhöhe und -dauer, sowie vom intraocularen Ausgangsdruckniveau. Im zweiten Teil wird eine Analyse der kreislaufbedingten Augeninnendruckschwankungen durch gleichzeitige Aufzeichnung von Preß-, Arterien-, Venen- und Augeninnendruck gegeben. Dazu wurden 10 Patienten der Versuchsreihe 1 ausgewählt, um die Variabilität und unter Umständen Pathologie der Reaktionen zu erfassen.

Eine Klärung der Zusammenhänge zwischen Augen-, Arterien- und Venendruck erfordert exakte Simultanregistrierung der Drucke, d. h. intravasale Druckschreibung. Diese in anderen Disziplinen bereits vielfach angewandte Methode dürfte sich auch bei zahlreichen ophthalmologischen Problemen als nützlich erweisen.

Methodik

Es wurde der Blutdruck augennaher Gefäße aufgezeichnet, und zwar vom R. front. der A. temp. superfic. und der V. front. Das Polyäthylenschlauchsystem war mit physiologischer Kochsalzlösung mit Heparinzusatz gefüllt. Als Druck-

receptoren wurden auf photoelektrischer Basis arbeitende trägerfrequenzgespeiste Kammern verwendet; Verstärkung über Demodulatorkanäle. Die Preßdruckaufzeichnung erfolgte nach dem gleichen Verfahren. Der Augeninnendruck wurde mit einem Elektrotonometer nach van Beuningen in Verbindung mit einem Gleichstromverstärker abgenommen (p_t-Werte; Kalibrierung 1955). Mit Ausnahme des Preßdruckes wurden die Drucke außerdem über kondensatorgekoppelte Kanäle geleitet, um die Pulsationen selektiv zu verstärken, bzw. unter Umständen erst sichtbar zu machen; für die intravasalen Drucke mußte dazu eine zweite Druckkammer jeweils angeschlossen werden. Sämtliche Registrierungen erfolgten im Trockenschreibverfahren mit einem 12fach-Schreibgerät der Firma Schwarzer, München, die auch die anderen technischen Bauteile lieferte.

Es wurden Augengesunde und Glaukompatienten untersucht. Die Versuchspersonen lagen waagerecht ohne Kopfpolster. Wir verwendeten die inspiratorische Preßdruckprobe (*Valsalva*scher Versuch); nach tiefer Inspiration wurde jeweils ein möglichst konstanter Preßdruck ausgeübt, wobei Preßdruckhöhe und -dauer variiert wurden.

Ergebnisse

Das Bild kreislaufbedingter Augeninnendruckschwankungen

Der *Valsalva*sche Versuch löst eine in Phasen ablaufende intraoculare Tensionsschwankung aus. Trotz aller noch näher zu erörternden Abweichungen zeichnet sich in den Kurvenbildern deutlich ein Grundschema ab. Der in der Abb. 1 dargestellte Versuch ist dabei repräsentativ für die Mehrzahl der untersuchten Personen. Mit dem Preßbeginn setzt ein transitorischer intraocularer Druckanstieg ein. Der Augendruck sinkt dann bisweilen unter das Ausgangsniveau. Auf diese erste Phase folgt eine bis zum Ende des Pressens anhaltende Druckerhöhung (Phase II). Bei Wiederfreigabe der Atmung fällt der Druck steil ab (Phase III) und geht dann in eine oder mehrere positive Nachschwankungen über (Phase IV): Pulsationsamplitude und -frequenz zeigen charakteristische Veränderungen.

Die Ausbildung der einzelnen Tensionsphasen ist stark von der Preßdruckhöhe abhängig (Abb. 1). Bei schwachem Pressen kann der postpressorische Tensionsabfall die einzig sichtbare Reaktion darstellen. Bei stärkerem Pressen ist die Zweigipfeligkeit des pressorischen Anstieges unter Umständen nur noch als Kurvenunstetigkeit oder gar nicht mehr zu erkennen. Wir bevorzugten eine Preßdauer von etwa 20 sec, denn bei sehr kurzen Zeiten wird der zweite Anstieg, ein für die Beurteilung der Kurve entscheidender Abschnitt, nicht erfaßt.

Die Abweichungen vom Kurvenbild der Abb. 1 legt die Einteilung der Versuchspersonen in Gruppen nahe, wobei die Unterschiede im unteren Preßdruckbereich am auffälligsten sind. Zwei Haupttypen stehen sich gegenüber: der positive Typ, der durch den pressorischen Druckanstieg gekennzeichnet ist, und ein negativer Typ mit einem deutlichen pressorischen Tensionsabfall nach Preßbeginn oder im

Anschluß an Phase I (Abb. 2). Beim negativen Typ kommt es nur bei sehr starkem Pressen zu einem sekundären Druckanstieg (Phase II).

Unter gleichen Untersuchungsbedingungen (Preßdruck etwa 30 mm Hg; 7,5 g Tonometerstiftgewicht) waren von 44 Glaukomen mit im Normbereich liegenden Drucken etwa die Hälfte dem negativen Typ zuzuordnen. Dabei ergab eine Aufschlüsselung nach Glaukomarten keine

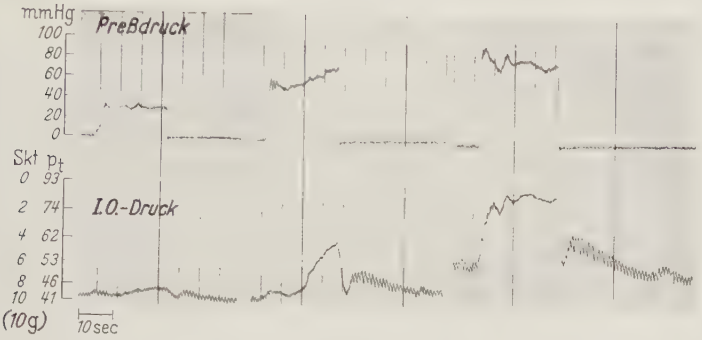


Abb. 1. Augeninnendruckschwankung beim *Valsalva* in Abhängigkeit vom Preßdruck — positiver Typ

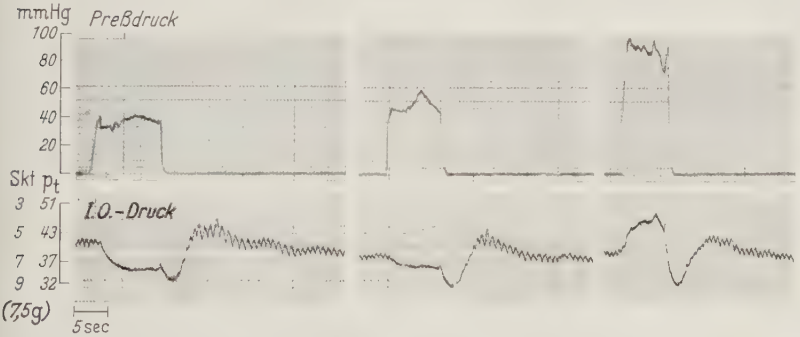


Abb. 2. Augeninnendruckschwankung beim *Valsalva* in Abhängigkeit vom Preßdruck — negativer Typ

neuen Gesichtspunkte. Von 71 Nichtglaukomen zeigten nur einzelne typisch negative Tensionskurven. Obwohl keine signifikante Differenz zwischen den mittleren Ausgangsdrucken der beiden Typen bestand, konnte der Einfluß des Ausgangsdruckes auf den Tensionstyp nachgewiesen werden. Durch das Aufsetzen eines Impressionstonometers wird bekanntlich der intraoculare Druck je nach verwendetem Stiftgewicht verschieden stark erhöht. Stets steht p_t, der nichtreduzierte Druck, während Pressung und Registrierung als tatsächlicher intraocularer Druck den anderen Drucken (Preß-, Venen- und Arteriendruck) gegenüber. Die Verwendung der p_o-Werte verbietet sich außerdem aus

Gründen der Rigiditätsänderung, die allgemein mit der Augendruckänderung und im ungleich stärkeren Maße bei Stauung zu beobachten ist (Comberg und Pilz).

Der Austausch der Tonometerstiftgewichte gab die Möglichkeit, die Auswirkung unterschiedlicher intraocularer Ausgangsdruckniveaus auf die Tensionsschwankungen systematisch zu prüfen. Dabei erwies es sich als gleichgültig, ob der Augendruck künstlich oder pathologisch erhöht war.

Mit steigendem intraocularem Ausgangs-p_t wird die Phase II (sekundärer pressorischer Anstieg) schwächer bzw. verschwindet und schlägt unter Umständen in eine Drucksenkung um, und zwar um so früher, je niedriger der Preßdruck ist. Es werden also auf einem höheren Augendruckniveau weitere negative Typen erfaßt. Der Druckabfall wird aber auch noch mit steigendem Ausgangsdruck stärker, wenn die Phase II bereits sicher ausgeschaltet ist (Abb. 3). Als reine positive Typen können nur die bezeichnet werden, bei denen trotz Verschwindens der Phase II keine sicher negative Kurve auftritt.

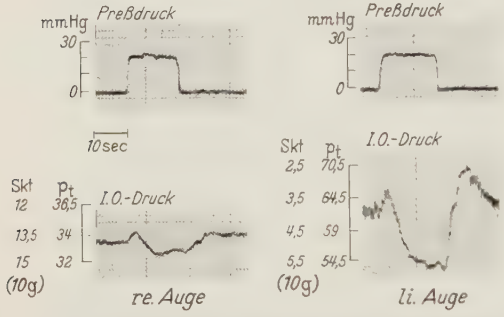


Abb. 3. Augeninnendruckschwankung beim *Valsalva* in Abhängigkeit vom intraocularen Ausgangsdruck (negativer Typ). — Linkes Auge: absolutes Glaukom

Analyse kreislaufbedingter Augeninnendruckschwankungen

Die Gegenüberstellung zweier Grenzfälle (Abb. 4), einer extrem negativen und einer ausgeprägt positiven Tensionsschwankung, bringt am deutlichsten zum Ausdruck, daß sowohl der Arterien- als auch der Venendruck an den Augendruckschwankungen beim *Valsalva* beteiligt sind. In dem einen, links wiedergegebenen Grenzfall wird das Verhalten des intraocularen Druckes ganz von dem des Arteriendruckes bestimmt, während in dem rechts abgebildeten Beispiel der Venendruck die Augeninnendruckschwankungen beherrscht.

Die Augendruckkurve wird vom *Arteriendruck* geprägt, wenn der Venendruck das intraoculare Druckniveau nicht erreicht (Abb. 4 links, Abb. 5 und 6; vgl. auch Abb. 2 und 3). Auch wenn diese Bedingung erfüllt ist und der Venendruck weitgehend vernachlässigt werden kann, besteht zwischen Arterien- und Augendruckänderung kein konstantes Verhältnis; es ändert sich mit dem intraocularen Druck. In übersichtlicher Form ist dies durch die Verschiebung des intraocularen Ausgangs-

druckniveaus zu zeigen. So führt der gleiche Blutdruckabfall bei höherem Augendruck zu einem auch relativ stärkeren Absinken des intraocularen Druckes als bei niedrigeren Ausgangswerten. Dies gilt sowohl für künstlich durch das Tonometerstiftgewicht gesteigertes p_t (Abb. 5) als auch für pathologisch erhöhte Drucke (Abb. 3).

Beim Preßversuch zeigt der Arteriendruck eine Reihe von Veränderungen, die Mitteldruck, systolischen und diastolischen Druck, die

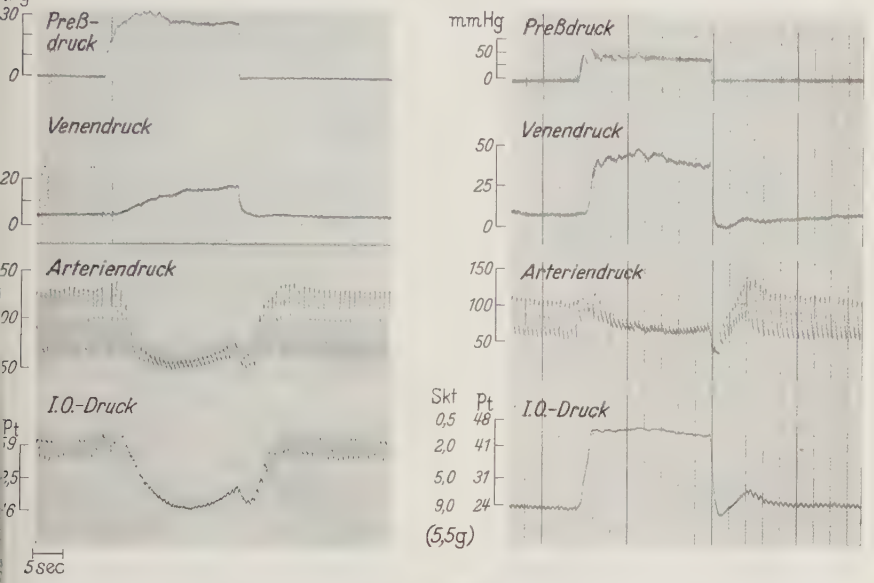


Abb. 4. Extrem negative (links) und extrem positive (rechts) Augeninnendruckschwankung bei gleichzeitiger Blutdruckregistrierung (Gegenüberstellung der Kurven zweier Patienten)

Konfiguration der einzelnen Druckschwankungen und die Frequenz jeweils unterschiedlich betreffen und die in unterschiedlicher Geschwindigkeit ablaufen. Durch die Simultanaufzeichnung der Drucke läßt sich die Auswirkung jeder einzelnen Änderung auf den intraocularen Druck prüfen. Das typische Blutdruckverhalten beim Pressen ist durch folgende Punkte charakterisiert:

1. Primärer transitorischer Anstieg.
2. Abfall des arteriellen Mitteldruckes, in erster Linie auf Kosten des systolischen Druckes.
3. Verkleinerung der Blutdruckamplitude, bei stärkerem Pressen bis zu minimalen Werten, unter Zunahme der Pulsfrequenz, wobei die einzelne Druckschwankung stärker dichrot bis hyperdichrot wird.
4. Langsamer Wiederanstieg des Mitteldruckes bei längerem Pressen.
5. Abrupter postpressorischer Abfall.

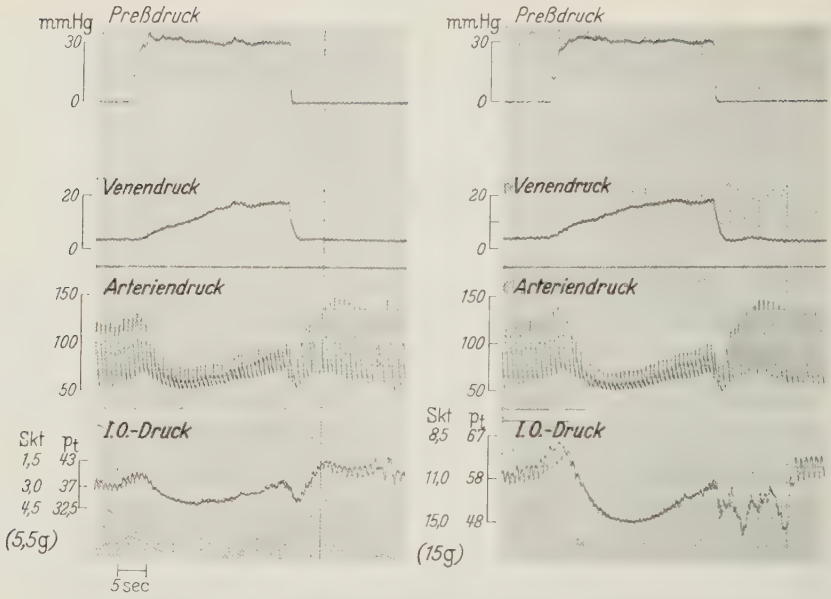


Abb. 5. Quantitativ unterschiedlicher Einfluß gleicher Arteriendruckänderung bei verschiedenem Ausgangs-p_t, das durch das Tonometerstiftgewicht variiert wurde. (Links 2 Extrasystolen; rechts Artefakt durch Kippen des Tonometers nach Wiederfreigabe der Atmung)

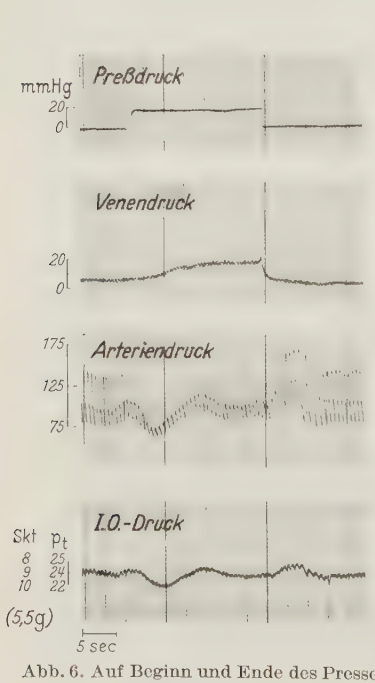


Abb. 6. Auf Beginn und Ende des Pressens beschränkte Arterien- und Augendruckänderung

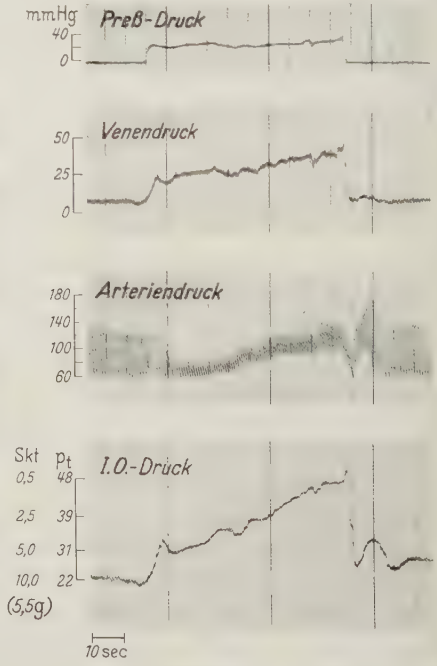


Abb. 7. Wiederanstieg des arteriellen Mitteldruckes und der Druckamplitude während des Pressens

6. Positive Nachschwankung mit Amplitudenüberhöhung und allmählicher Frequenzabnahme.

Diese Merkmale sind mit zunehmendem Preßdruck im allgemeinen ausgeprägter. Als wesentliche Abweichung von diesem Schema beobachteten wir weitgehende Erholung des Blutdruckes während des Pressens. So ist bei schwachem Pressen unter Umständen nur ein vorübergehender Abfall von Mitteldruck und Amplitude zu beobachten

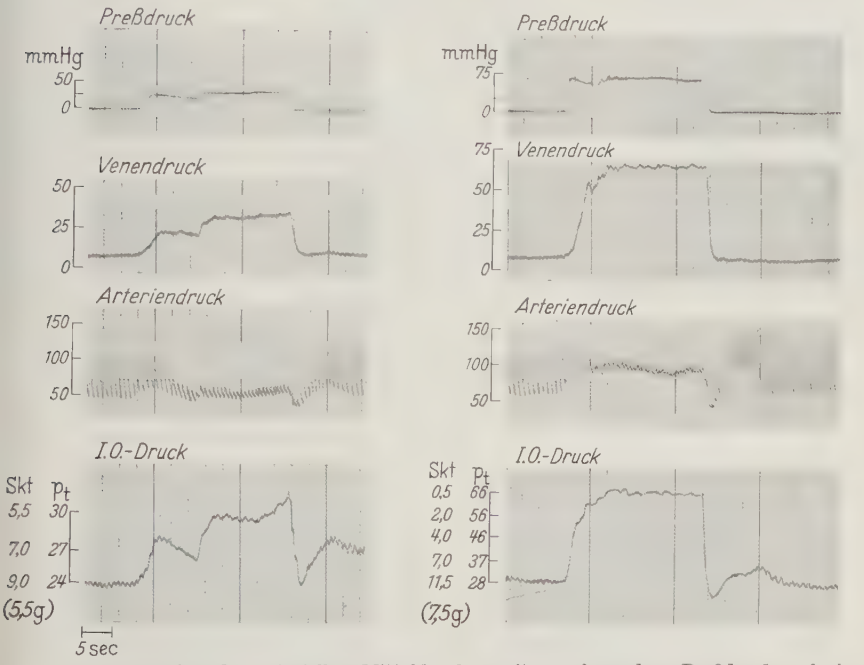


Abb. 8. Einstellen des arteriellen Mitteldruckes mit zunehmendem Preßdruck auf ein höheres Niveau als pathologische Herz-Kreislaufreaktion

(Abb. 6). In der Abb. 7 ist ein über den Ausgangsmitteldruck hinausgehender Wiederanstieg gezeigt, der mit einer gewissen Erholung der Blutdruckamplitude verbunden ist, wie wir ihn bei anderen Patienten auch bei langem Pressen nicht beobachten konnten. Als wahrscheinlich pathologische Einzelbeobachtungen sei eine Angleichung des pressorischen Mitteldruckes an den systolischen Ausgangsdruck bei starkem Pressen wiedergegeben (Abb. 8) und eine Umkehr des üblichen Frequenzverhaltens genannt.

Ein Vergleich der Arteriendruckkurven mit den Tensionskurven des ersten Versuchsabschnittes läßt bereits den Anteil des Arteriendruckes an den einzelnen Tensionsphasen weitgehend erkennen. Im allgemeinen bestimmen *Arterien- und Venendruck*änderungen, die häufig entgegengesetzt gerichtet sind, gemeinsam das Verhalten des Augen-

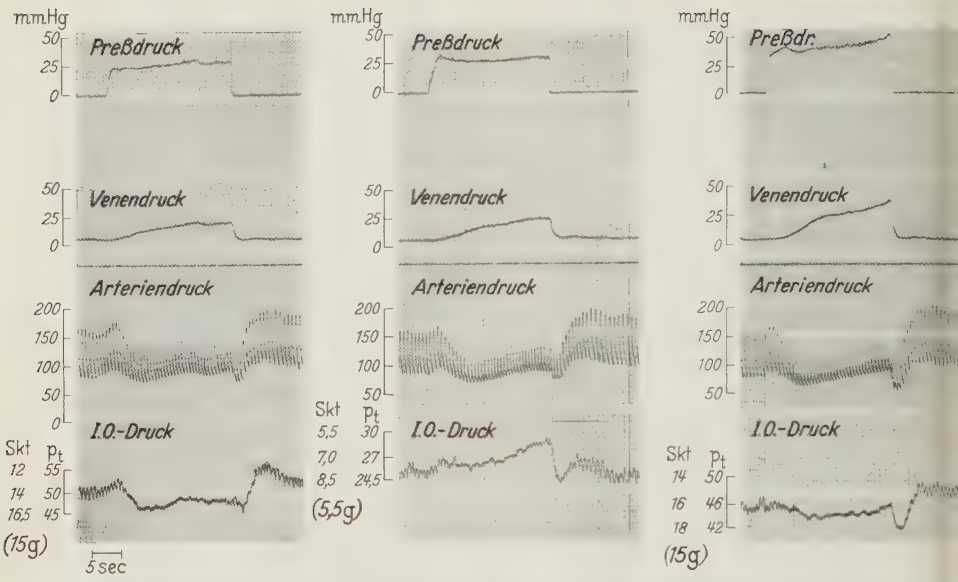


Abb. 9. Verschiebung des Umschlagspunktes — von einer negativen zu einer positiven Tensionskurve — zu niedrigeren Venendruckwerten durch Senkung des Ausgangs-p (5,5 g-Tonometerstiftgewicht im mittleren Versuch)

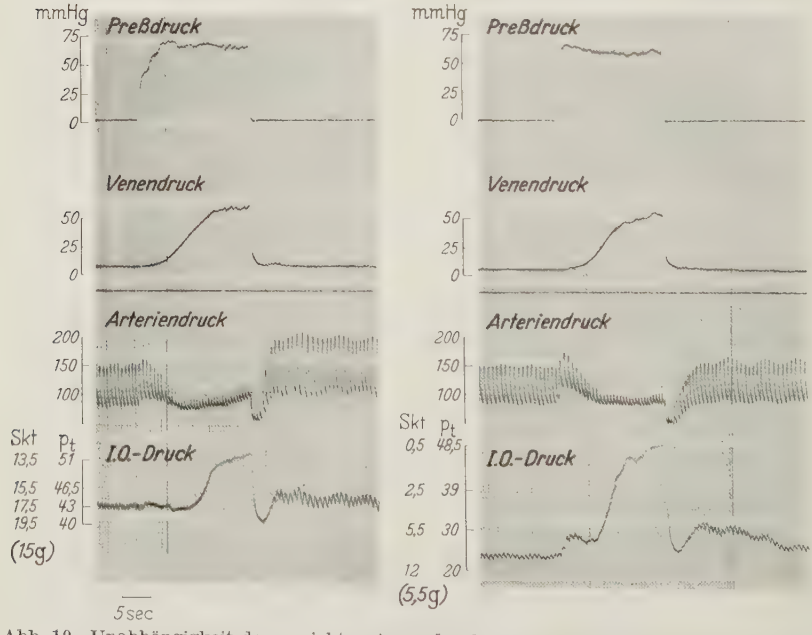


Abb. 10. Unabhängigkeit des erreichten Augendruckes vom Ausgangs-p_t bei hohem Venendruck (Pat. der Abb. 9)

druckes. Die Grundschwankung ist vom Arteriendruck bestimmt, sie wird vom Venendruckanstieg überlagert, der vornehmlich zur zweiten Tensionsphase, dem sekundären Anstieg, beiträgt, während er an den Phasen I (transitorischer Anstieg) und IV (positive Nachschwankung) kaum beteiligt ist. Das Wirksamwerden des Venendruckes bei oder kurz vor Erreichen des intraocularen Druckniveaus ist aus den Abb. 9 und 10 zu ersehen, die vom gleichen Patienten stammen. In der Abb. 9 wird die Verschiebung des von der Relation Venendruck/Ausgangs-p_t bestimmten Umschlagspunktes von einer negativen zu einer positiven Druckkurve demonstriert; der Ausgangsaugendruck wurde dabei durch das Auswechseln des Tonometerstiftgewichtes variiert.

Der *Venendruck* nimmt bei längerem Pressen etwa den Wert des Preßdruckes an und überträgt sich bei hohen Werten nahezu quantitativ auf den Augendruck (Abb. 4 re.), wobei dieser im allgemeinen gering über dem der V. front. liegt. Das abweichende Verhalten in Abb. 2 rechts kann nicht durch den starken Arteriendruckabfall erklärt werden, sondern muß in erster Linie auf die geringe Preßdauer zurückgeführt werden, in der der Venendruck sich noch nicht dem Preßdruck angeglichen hat. Vorausgesetzt, daß das Venendruckmaximum den intraocularen Ausgangsdruck übersteigt, führt ein hoher Preßdruck zu einem entsprechenden Venendruckanstieg und unabhängig vom Ausgangsdruckniveau zu einem gleich hohen p_t-Wert (Abb. 10).

Besprechung der Ergebnisse

Das im Bulbus aus verschiedenen Flüssigkeitsdrucken und Wandspannungen gebildete Ruhegleichgewicht wurde auf 3 Wegen von außen beeinflußt: durch Veränderungen des Arteriendruckes, des Druckes der abfließenden Venen und des Augendruckes. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde berücksichtigt, daß der gemessene Arteriendruck nur ein augennahes Gefäß erfaßt. Der gemessene Venendruck unterscheidet sich nur wenig von dem der Vortexvenen (Zusammenstellung bei Leydhecker 1960). Die Augendruckmessung ist mit den bekannten Nachteilen der Tonographie behaftet, wobei sich insbesondere bei schnellen pulsatorischen Druckänderungen die Trägheit der Stiftbewegung auswirkt. Der drucksenkende Tonographieeffekt ist bei den kurzen Zeiten zu vernachlässigen.

Die Änderung des Arteriendruckes überträgt sich auf den Augeninnendruck mit erheblicher Dämpfung, die durch Volumenänderungen des intrabulbären Venensystems, Dehnbarkeit der Bulbushülle und Wandspannung der Arterien bedingt ist. Die Kapazität des Dämpfungsmechanismus nimmt mit dem Ausmaß der Druckänderung ab. So wirkt sich eine Erhöhung der Blutdruckamplitude bei gleichbleibendem Mitteldruck stärker auf die Tonometerpulsationen aus als man nach

dem Ausgangsamplitudenverhältnis erwarten sollte. Die pulsatorischen Druckschwankungen werden aber stets weit besser kompensiert als Änderungen des arteriellen Mitteldruckes, was auch bei direkten Augendruckmessungen beim Tier (Wessely 1908) zu sehen ist; möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit den Venenpulsationen. Auch wenn der arterielle Mitteldruck sich nur im Bereich der Ausgangsblutdruckamplitude verschiebt, geht unter Umständen der Augeninnendruck — Mittelkurve und Hüllkurven der Pulsationen — weit über die Ausgangslage der Pulsationsmaxima und -minima hinaus. Über längere Zeiten wirkt sich bei den Änderungen des Mitteldruckes der Kammerwasserabfluß als weiterer Ausgleichsmechanismus aus, der bereits bei den postpressorischen Druckänderungen sichtbar ist. Das Verhalten des Augeninnendruckes bei Arteriendruckänderungen wird in hohem Maße von der Ausgangslage des Systems bestimmt. Deutlich zeichnet sich die Abhängigkeit vom intraocularen Ausgangsdruck ab. Mit steigendem Augendruck werden arterielle Druckschwankungen weniger gedämpft. Am Beispiel des arteriendruckbedingten Augendruckabfalles seien die zum Teil gegensinnig wirkenden Kräfte erörtert. Die Wandspannung der Arterie steigt bei einer Vergrößerung der Differenz zwischen Innen- und Außendruck schneller als diese Druckdifferenz. Bei einem niedrigen Augendruck führt ein Arteriendruckabfall also zu einer relativ starken Herabsetzung der dem Arteriendruck entgegengerichteten Wandspannung. Damit wird aber die Wirksamkeit des abfallenden Arteriendruckes wesentlich erhöht und der Druckabfall besser kompensiert als bei hohem Augendruckniveau. Der venöse Ausgleichsmechanismus dürfte im gleichen Sinne wirken, indem die bei hohem Augen- und damit auch intrabulbärem Venendruck vorhandene venöse Stauung, bei dem durch den arteriellen Drucksturz ohnehin abnehmenden intravasalen Druckgefälle, eine geringere venöse Volumenkompensation ermöglicht als bei niedrigerem Druckniveau. Die elastischen Kräfte der Bulbushülle wirken sich in entgegengesetzter Richtung aus. Bei hohem Augendruck ist die Kraft, die die Bulbuswand im Sinne einer Volumenminderung ausübt, stärker als bei niedrigem Druckniveau im bereits entspannten Zustand.

Unsere Untersuchungen bestätigen am Menschen die bereits von Wessely (1908 und 1915) erhobenen grundlegenden tierexperimentellen Befunde über die Einwirkung des Arteriendruckes auf den Augendruck (neuere Literatur bei Davson 1956). Der quantitativen Auswirkung isolierter Venendruckänderungen (durch experimentelle Stauung) galten spezielle Versuche (Comberg und Pilz). Im Gegensatz zu der sich mit der Druckdifferenz kontinuierlich ändernden Stärke des Arteriendruckeinflusses zeichnen sich in den Beziehungen zwischen Venen- und Augendruck 2 durch die Höhe des jeweiligen intraocularen Druckniveaus gut abzugrenzende Bereiche ab. Im unteren Druckbereich führt ein Anstieg des extrabulbären Venendruckes durch Verminderung des an sich hohen

Druckgefälles beim Gefäßaustritt aus dem Auge nur zu einer geringen Erhöhung des Augendruckes. Erst wenn der Venendruck außen den Venendruck innerhalb des Bulbus erreicht, erfolgt eine dem außen herrschenden Venendruck entsprechende Druckübertragung mit einer dem mittleren intrabulbären Venendruck entsprechenden Überhöhung. Eine Kompensation fällt wegen der großen Kapazität des Venenpolsters und des bei einer etwaigen Entspannung der Arterienwände aus obenerörterten Gründen stärker wirksam werdenden Arteriendruckeinflusses nicht ins Gewicht. Auch ein allmählicher Ausgleich durch Kammerwasserabfluß ist kaum gegeben, da dort der Gegendruck gleichfalls ansteigt.

Eine isolierte Betrachtung des Einflusses von Arterien- und Venendruckänderungen führt zum Verständnis der Auswirkung komplexer hämodynamischer Reaktionen auf den Augendruck. Mit der allgemeinen Regel, daß das Verhalten des Augendruckes von den Arteriendruckänderungen bestimmt wird, wenn der extrabulbäre Venendruck unter dem Augeninnendruck bleibt, und daß bei einem weiteren Anstieg des Venendruckes dieser den Augeninnendruck nahezu quantitativ beherrscht, simplifiziert man die tatsächlichen Verhältnisse zwar, charakterisiert jedoch das Wesentliche. Wir haben gesehen, daß es in der pressorischen Phase in der Regel zu einem Blutdruckabfall kommt, was eine Häufung der negativen Reaktionstypen bei künstlich oder pathologisch gesteigertem Augeninnendruck erklärt. Bei dem Verhalten des Arteriendruckes sind dabei individuelle Schwankungen zu beobachten. Als Ausnahme kann durch Herzinsuffizienz der pressorische Blutdruckabfall ausbleiben und die Blutdruckkurve sich auf ein höheres Niveau einstellen (Judson, Hatcher, Wilkins 1955). Allgemein gilt, daß ein starker Abfall eine mangelnde Kreislaufregulation anzeigt, während eine gute Erholung für deren Stabilität spricht (Mechelke, Christian 1960). Inwieweit dies die Ursache für die unterschiedliche Verteilung der negativen und positiven Typen auf die Glaukome und Nichtglaukome der Versuchsreihe 1 ist, konnte durch die nur 10 Versuchspersonen umfassende Reihe 2 nicht geklärt werden. Außerdem ist hier die Ausgangssituation der intraocularen Gefäße zu berücksichtigen. Eine Vorfüllung der intrabulbären Venen (Uveitis, kongest. Glaukom) kann den extrabulbären Veneneinfluß mindern und zusätzlich die Dämpfung des Arteriendruckabfalles abschwächen, wie oben am Beispiel des Arteriendruckabfalles bei hohem intraocularen Druckniveau erörtert wurde.

Eine statistisch gesicherte Häufung von Augendrucksenkungen bei Glaukomen durch den *Valsalva*schen Versuch wird auch von Rosen und Johnston (1959) berichtet. Im Gegensatz zu uns fanden diese Autoren, daß die Tensionskurven vom intraocularen Ausgangsdruck völlig unabhängig seien. Sie haben allerdings das Tonometerstiftgewicht weder angegeben noch berücksichtigt; der Arterien- und Venendruck wurde von ihnen nicht gemessen.

Zusammenfassung

Das im Bulbus aus verschiedenen Flüssigkeitsdrucken und Wandspannungen gebildete Ruhegleichgewicht wurde auf 3 Wegen, zum Teil gleichzeitig, von außen beeinflußt: Arterien- und Venendruck wurden durch die Preßdruckprobe, der Augeninnendruck durch Austausch des Tonometerstiftgewichtes verändert. Die Drucke der A. temp. superfic. und der V. front. sowie der Augendruck wurden simultan fortlaufend registriert. Es wurden eine Analyse des Augendruckes bei komplexen hämodynamischen Reaktionen gegeben und als Einflußgrößen die Ausgangshöhe des intraocularen Druckes, die Drucke in den zu- bzw. abfließenden Gefäßen, sowie die Ausgangssituation des intraocularen Kreislaufabschnittes beschrieben. Dabei ergab sich, daß das Verhalten des Augendruckes im wesentlichen von den Arteriendruckänderungen beherrscht wird, wenn der extrabulbäre Venendruck unter dem Augendruck bleibt, und daß bei einem weiteren Anstieg des Venendruckes dieser den Augendruck nahezu quantitativ bestimmt. Es wurden die Variabilität der Reaktionen unter besonderer Berücksichtigung des Glaukoms gezeigt und Beispiele für ein pathologisches Verhalten gegeben.

Literatur

Bürger, M., u. D. Michel: Funktionelle Engpässe des Kreislaufs. München: J. F. Lehmann 1957.

Comberg, D., u. A. Pilz: Augeninnendruck und Rigiditätsverhalten bei experimenteller Venendruckerhöhung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. (im Druck).

Davson, H.: Physiology of the ocular and cerebrospinal fluids. London: J. A. Churchill 1956.

Judson, W. E., J. D. Hatcher and R. W. Wilkins: Blood pressure responses to the Valsalva maneuver in cardiac patients with and without congestive failure. Circulation **11**, 889 (1955).

Leydhecker, W.: Glaukom. Ein Handbuch. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.

Mechelke, K., u. P. Christian: Vegetative Herz- und Kreislaufstörungen Handbuch der inneren Medizin, Bd. 9, Teil 4, S. 704. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.

Pilz, A., u. D. Comberg: Tensionsschwankungen beim Pressen. Tagg Med.-Wiss. Ges. Augenheilk., Jena Juni 1960. Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **137**, 513 (1960).

— — Kreislaufanalyse des Augeninnendruckes beim Valsalvaschen Versuch. 63. Tagg der Dtsch. Ophthal. Ges., Berlin, Sept. 1960.

Rosen, D. A., and V. C. Johnston: Ocular pressure patterns in the Valsalva maneuver. A.M.A. Arch. Ophthal. **59**, 810 (1959).

Wessely, K.: Experimentelle Untersuchungen über den Augendruck sowie über qualitative und quantitative Beeinflussung des intraocularen Flüssigkeitswechsels. Arch. Augenheilk. **60**, 1, 97 (1908).

— Weitere Beiträge zur Lehre vom Augendruck. Arch. Augenheilk. **78**, 247 (1915).

Dr. A. Pilz und Dr. D. Comberg,
Universitäts-Augenklinik der Charité, Berlin N 4, Ziegelstr. 5—12

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 215—225 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Halle (Direktor: Prof. Dr. Badtke) und der Universitäts-Augenklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. Sachsenweger)

Untersuchungen über die Lokalisation der stereoskopischen Wahrnehmung im Großhirn

Von

R. Sachsenweger

Mit 3 Textabbildungen

1. Problemstellung

Die Diskussion über die Lokalisation der Zentren des stereoskopischen, dreidimensionalen Sehens ist bislang über das Stadium der Spekulationen nicht hinausgekommen; klinische und experimentelle Beiträge zu diesem Problem sind seit der Jahrhundertwende nur sehr sporadisch erschienen. Ursache hierfür ist nicht zuletzt der Umstand, daß tierexperimentelle Untersuchungen, die bis in die jüngste Vergangenheit hinein über andere lokalisatorische Probleme im Großhirn nicht gerade selten unternommen wurden, für diesen Fragenkomplex nur bedingt geeignet sind. Auch die an sich sehr ergebnisreichen klinischen Untersuchungen an Hirnverletzten der beiden Weltkriege konnten dabei nach Lage der Dinge nicht weiterführen.

Freilich muß in Rechnung gestellt werden, daß es sich beim stereoskopischen Sehen nicht um eine elementare Sinnesfunktion handelt, sondern daß dabei assoziative, mnestische, gnostische und kommemorative Elemente eine wesentliche Rolle spielen. Die exakte Lokalisation solcher komplizierten Großhirnfunktionen muß naturgemäß auf erhebliche Schwierigkeiten stoßen. Immerhin stellt die elementare Fusion der Bilder beider Augen auch eine Basis für das stereoskopische Sehen dar, und die Möglichkeit ist somit nicht von der Hand zu weisen, daß bei einem Totalausfall der Stereofunktion Alterationen im Zellbild und in der Zellzahl der Area striata oder para- und peristriata zu eliminieren sind.

Den nachfolgend beschriebenen tierexperimentellen Untersuchungen war die Aufgabe gestellt zu prüfen, ob sich Veränderungen im Großhirn einstellen: 1. bei isoliertem Totalausfall der Stereofunktion, aber intakter binocularer Fusion und intaktem binocularem Simultansehen, und 2. bei fehlender Stereofunktion mit Ausfall des binocularen Simultansehens, jedoch bei ungehindertem Monocularsehen auf beiden Augen.

2. Anschauungen über die Lokalisation der Stereoskopie in der Sehrinde

In der Diskussion über die anatomische Grundlage der Stereopsis in der Sehrinde hat die Lamina IV in den letzten 3 Jahrzehnten eine

bevorzugte Stellung eingenommen. Barany (1925) und Kleist (1926) haben die Hypothese aufgestellt, daß die Lamina IV die Endigungsstätte der korrespondierenden Retinahälften sei und die reflektorische Fusion beider Bilder vermittle. Sie nahmen an, daß die Sublaminae IVa und IVc jeweilig ein Auge vertreten und daß in der Sublamina IVb die Fusion erfolge. Für die Richtigkeit ihrer Anschauungen führen sie an: 1. daß nur solche Tiere eine Verdoppelung der inneren Körnerschicht zeigen, die wie der Mensch ein ausgedehntes binoculares Gesichtsfeld haben; 2. daß die Schicht IVb mit ihren großen Sternzellen (Cajal) und ihrem Faserreichtum (Genarischer Streifen) besonders zur Fusionierung geeignet sein dürfte, und 3. daß allein im corticalen Sehzentrum die Dreiteilung der Schicht IV zu beobachten ist. v. Volkmann (1928) hat durch vergleichende Untersuchungen der Sehrinde bei Maus, Ratte, Siebenschläfer und Eichhörnchen diese Auffassungen stützen können (vgl. hierzu de Crinis 1938). Kleist und v. Volkmann sprechen allerdings ausschließlich von binocularer Verschmelzung der optischen Eindrücke je zweier homonymer Gesichtsfeldhälften, nicht von stereoskopischem Sehen. Sensorische binoculare Fusion und stereoskopisches Sehen zeigen zwar eine relative Selbständigkeit voneinander (Sachsenweger 1958); dennoch können mit einigem Grund in der Schicht IV auch bei Störungen des stereoskopischen Sehens anatomisch faßbare Veränderungen vermutet werden.

Andererseits sind dem stereoskopischen Sehen bestimmte visopsychische Leistungen zugeordnet, deren Ausfall eine Raumagnosie, bestimmte Störungen des gestaltenden Handelns, einen Gestaltzerfall bzw. einen Verlust jeglicher Raumvorstellung (Duensing 1954) zur Folge haben kann. Die allgemeine Beobachtung an Hirnverletzten, daß assoziative Sinnesleistungen den primären Sinneszentren nebengeordnet sind, spricht dafür, daß die Area para- und peristriata (Areal OB und OA nach Economo, Feld 18 und 19 nach Brodmann) das hauptsächlichste Gebiet für diese assoziativen Vorgänge sind. Nun ist durch Untersuchungen an Kinderhirnen erwiesen, daß die Cytoarchitektonik der Area para- und peristriata relativ spät ausreift (de Crinis 1932). Bei Ausbleiben jeglicher Impulse zur Entwicklung entsprechender Assoziationen darf deshalb wohl erwartet werden, daß sich Zellveränderungen im cytoarchitektonischen und myeloarchitektonischen Bild einstellen, die zu lokalisatorischen Zwecken herangezogen werden könnten.

3. Die Veränderungen in der Area striata bei Enucleation eines Auges

In diesem Zusammenhang interessieren Untersuchungen über histologische Veränderungen in der Area striata, para- und peristriata bei monolateraler Enucleation. Sie sind nicht selten angestellt worden und gingen aus von den hinreichend gesicherten Beobachtungen über die

indirekte, transneuronale Degeneration von Ganglienzellen nach Abtrennung oder Inaktivität des peripheren Organs bzw. nach Insultierung des vorgeschalteten Neurons.

Berger (1909) vernähte Hunden und Katzen gleich nach der Geburt beide Augen und beobachtete nach 2—4 Monaten Entwicklungshemmungen in der Sehsphäre: makroskopisch eine mangelhafte Furchung und geringe Breite der Windungen des Occipitallappens, eine dichtere Anordnung namentlich der kleinen Pyramidenzellen in der Sehsphäre und ein Verharren bestimmter Zellagen auf einem jugendlichen Entwicklungsstadium. Neuere Arbeiten über diese Probleme, z. T. mit Untersuchungsergebnissen am Menschen, stammen von Brusa, Galliet und Palazzi (1953), Cavanaugh (1951), Goodman (1932), Hagmüller (1951) und Morin und Brusa (1952). Ältere Literatur bei Berger (1909).

Umrath und Hellauer (1951) fanden, daß nach Enucleation eines Auges beim Kaninchen der Acetylcholingehalt im Occipitalpol bereits nach wenigen Tagen vermindert ist. Diese Ergebnisse waren Anlaß zu Untersuchungen von Lindner und Umrath (1955) über die histologischen Veränderungen in der Sehsphäre beim Kaninchen nach einseitiger Enucleation. Es ergaben sich dabei Störungen in der Zellanordnung der Schichten II und III, Zellausfälle in Schicht IVa, IVb und IVc, stark veränderte Zellelemente in Schicht IVc, Zelldegenerationen bis zum völligen Zellschwund in Schicht V. Die Veränderungen waren bereits am 3. Tag nach der Enucleation nachweisbar und erreichten ihren Höhepunkt zwischen dem 6. und 60. Tag. Nach Vernähen der Lider eines Auges beim erwachsenen Kaninchen fanden sich keine signifikanten histologischen Alterationen.

4. Untersuchungstechnik

Die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen wurden an jungen Hunden durchgeführt. Zwar bot sich im Kaninchen ein bequemeres Versuchstier an; aber Vorversuche zeigten, daß der binoculare Teil der Sehrinde beim Kaninchen entsprechend der nach den Seiten gerichteten Sehrichtungen verhältnismäßig schmal ist, alle binocularen Funktionen dementsprechend als sehr labil angesehen werden müssen und Funktionsstörungen des binocularen Sehaktes morphologisch folglich wenig eindeutig in Erscheinung treten können. Beim Hund hingegen ist ebenso wie beim Menschen das binoculare Gesichtsfeld relativ umfangreich, der binoculare Anteil der Sehrinde folglich ausgedehnt und damit die Wahrscheinlichkeit für die Auffindbarkeit signifikanter Veränderungen bei Störungen des Binocularsehens verhältnismäßig groß.

Die Defekte am Binocularsehen beider Augen wurden den Versuchstieren bald nach der Geburt in Äthernarkose gesetzt, sobald die Lidspalte sich geöffnet hatte. Das stereoskopische Sehen sowie das binoculare Simultansehen braucht bis zur vollständigen Funktionstüchtigkeit im Gegensatz zum elementaren Sehen lange Zeit. Dementsprechend darf man annehmen, daß die zugehörigen Ganglienzellen und Assoziationen erst verhältnismäßig spät ausreifen. Die Chancen, Veränderungen im Zellbild bei Störungen des Binocularsehens zu entdecken, schienen jedenfalls nach Operation am neugeborenen Tier größer zu sein, als wenn mit ausgewachsenen Tieren experimentiert worden wäre.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf insgesamt 9 Tiere und wurden in folgenden Variationen durchgeführt (Tabelle 1):

1. Bei 4 Tieren wurde sofort nach Öffnung der Lidspalte auf einer Seite ein Strabismus divergens durch Vorlagerung des M. rectus externus und Tenotomie des M. rectus internus anoperiert. Bei diesen Tieren war die Entwicklung einer Stereoskopie folglich kaum, binoculares Simultansehen nur bedingt möglich, letzteres keinesfalls in normaler Weise, sondern nur in Form einer anomalen Sehrichtungsgemeinschaft.

2. Bei 2 Tieren wurden an der Hornhaut eines Auges mittels Kauterisation in mehreren Sitzungen etwa mitteldichte Narben gesetzt, die beim Menschen den Visus schätzungsweise auf weniger als $^1/_{10}$ herabgesetzt hätten. Bei diesen Tieren bestand somit intaktes Simultansehen, jedoch keine oder eine nur sehr unvollkommene Stereoskopie.

3. Bei 2 Tieren wurde eine einseitige Linsendiscision durchgeführt und damit eine Schädigung der stereoskopischen Wahrnehmbarkeit bei möglicherweise intaktem Simultansehen erreicht.

4. Bei einem Tier wurden keinerlei Veränderungen gesetzt.

5. Ein Tier wurde ausnahmsweise erst im Alter von 7 Monaten operiert.

Die Tiere wurden im Alter von $1^1/_2$—$2^1/_2$ Monaten in Narkose durch Verbluten getötet, das Großhirn isoliert, ausgemessen und zur histologischen Untersuchung vorbereitet. Bei der Färbung richteten wir uns nach den Angaben von Lindner und Umrath (1955).

Tabelle 1. *Übersicht über die Versuchstiere. Alle Operationen wurden am rechten Auge vorgenommen*

Nr. des Versuchstieres	Lebenstage		Was wurde operiert
	bei der Operation	beim Tode	
1	—	50	Unbehandelt
2	11	50	Vorlagerung des M. rect. ext. und Tenotomie des M. rect. int. (Auswärtsschielen)
3	11	50	Hornhautbrandnarbe
4	14	71	Linsendiscision
5	14	71	Vorlagerung des M. rect. ext. und Tenotomie des M. rect. int. (Auswärtsschielen)
6	17	65	Vorlagerung des M. rect. ext. und Tenotomie des M. rect. int. (Auswärtsschielen)
7	17	65	Linsendiscision
8	17	65	Hornhautbrandnarbe
9	210	235	Vorlagerung des M. rect. ext. und Tenotomie des M. rect. int. (Auswärtsschielen)

Die Wahl hinsichtlich des Zeitintervalls nach der Operation ist durchaus problematisch. Es liegt nahe anzunehmen, daß die morphologischen, makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen im Zentralnervensystem nach Exstirpation des peripheren Organs um so augenscheinlicher sind, je länger die Veränderungen bestanden haben. Das Gegenteil ist jedoch der Fall. Bereits Braeuning (1903) fand bei seinen Experimenten — allerdings mit anderer Zielsetzung — zu seiner großen Überraschung, daß die erwarteten Veränderungen sich bei denjenigen Tieren am eindeutigsten einstellten, deren operative Veränderungen erst jüngeren Datums waren. Becker (1952) erklärt das mit der

Annahme, daß bei der indirekten Degeneration von Ganglienzellen im Zentralnervensystem — im Gegensatz zu den Veränderungen durch direkte Degeneration — eine weitgehende Restitution erfolgt. Auch Lindner und Umrath beobachteten die massivsten Zellalterationen bei Tieren 6—60 Tage nach der Operation. Jedoch sind durchaus auch Veränderungen bei späteren Untersuchungen gesehen worden (Berger 1909). Wir töteten die Versuchstiere $1^1/_2$ bis $2^1/_2$ Monate nach der Operation, blieben also damit etwa innerhalb des von Lindner und Umrath eliminierten Optimums und trugen auch der langsamen Entwicklung des stereoskopischen Sehens Rechnung.

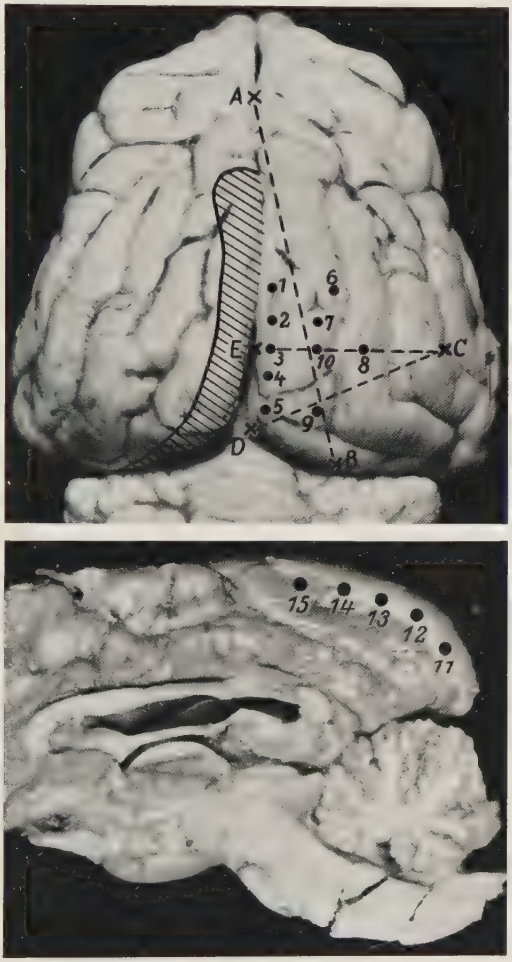


Abb. 1a u. b. Großhirn eines 2 Monate alten Hundes (Versuchstier Nr. 2) mit eingezeichneten Entnahmestellen der histologischen Schnitte (Testpunkte 1—15) sowie den 3 Meßstrecken (s. Text). Auf der linken Hemisphäre ist die Area striata durch Schraffierung gekennzeichnet (nach Minkowski 1911)

5. Makroskopische Untersuchungen der Sehsphäre

Die aus der Kalotte gehobenen Gehirne wurden nach Fixierung entsprechend den Angaben von Berger (1909) ausgemessen, und zwar wurden bestimmt (Abbildung 1):

1. Der Abstand des hinteren Randes des Sulcus cruciatus an der medianen Mantelkante (A) bis zur äußersten Occipitalfurche (B).

2. Der Abstand der höchsten Stelle der Fissura ectosylvia (C) bis zum äußersten medianen Rand des Occipitallappens (D).

3. Der Abstand der höchsten Stelle der Fissura ectosylvia (C) von der Medianen (E) im Horizontalschnitt.

An Hand der Messungen wurden ein Seitenvergleich bei allen Tieren sowie ein Vergleich mit einem nicht vorbehandelten Tier gleichen Wurfes angestellt. Es ergab sich dabei niemals ein Unterschied, der den mittleren Meßfehler übertroffen hätte; die geringen Unterschiede waren unsystematisch gerichtet.

6. Ergebnisse der Zellzählungen

Die Zellzählungen hatten einen Vergleich der aus der rechten und linken Gehirnhälfte ermittelten Zellzahlen sowie einen Vergleich mit einem nichtoperierten Versuchstier zum Ziel.

Die Orte, an denen die histologischen Schnitte zur Zellauszählung jeweilig entnommen wurden, sind in Abb. 1 eingezeichnet. Die Punkte 1—5 und die Punkte 11—15 liegen inmitten der Area striata, wenn man die experimentell gut fundierte Lokalisation der Area striata beim Hunde nach Minkowski (1914), Brodmann (1909) und Campbell (1905) zugrunde legt. Auf der linken Hemisphäre in Abb. 1 ist jener Bereich eingezeichnet, nach dessen operativer Exstirpation Minkowski 1911 bei einem Hunde Rindenblindheit erzeugen konnte. Auf die Besonderheiten der cytoarchitektonischen Struktur der Area striata beim Hunde im Vergleich zum Menschen soll hier nicht näher eingegangen werden; sie sind ausführlich beschrieben bei Brodmann (1909) und Minkowski (1920).

Die Laminae IVa, IVb und IVc haben bislang in der Diskussion über das Zustandekommen stereoskopischer Assoziationen einen gewichtigen Raum eingenommen (s. oben). Aus diesem Grunde wurden innerhalb dieser Schichten Zellzählungen vorgenommen, und zwar wurden in den in Abb. 1 eingezeichneten Testpunkten 1—5 und 11—15 aus mehreren Schnitten 10 Felder mit je 0,04005 mm² ausgezählt und die Resultate beider Seiten miteinander verglichen. Die Schichtdicke betrug 10 μ. Für keinen Testpunkt konnten signifikante Unterschiede

Tabelle 2. *Zusammenfassung der Ergebnisse der Zellzählungen in der Area striata und Area para/peristriata bei Hunden mit aufgehobenem oder stark herabgesetztem stereoskopischen Sehen (s. Text)*

	Tier Nr.	Lamina	Test-punkte	Mittlere Zellenzahl ($M \pm s_M$)		Differenz
				rechts	links	
A	6	IVa	1—5	33,52 ± 0,34	33,70 ± 0,27	− 0,18 ± 0,43
		IVb	11—15	30,00 ± 0,28	30,36 ± 0,26	− 0,36 ± 0,38
		IVc		25,88 ± 0,21	25,75 ± 0,19	+ 0,13 ± 0,28
B	2—9	alle Schichten	5	264,68 ± 1,47	264,66 ± 1,45	+ 0,02 ± 2,06
C	6	alle Schichten	6—10	249,35 ± 6,29	256,10 ± 6,29	− 6,75 ± 8,90

zwischen beiden Hemisphären eliminiert werden. Das Ergebnis bringt Spalte A der Tabelle 2 (Mittelwert der Zellzahlen in allen Testpunkten).

Zellzählungen in der gesamten Schichtdicke der Hirnrinde (vgl. Abb. 2) mit einem konsekutiven Vergleich der Zellzahlen beider Hemisphären scheinen an sich im Hinblick auf die Charakteristica der Sehbahn bei der vorliegenden Fragestellung keine Erfolgschancen zu bieten. Um jedoch allen Möglichkeiten der Manifestation des peripher gesetzten Schadens

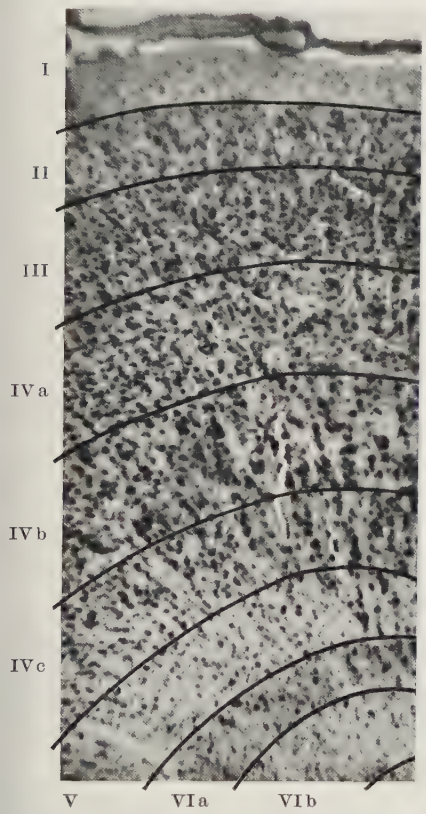


Abb. 2

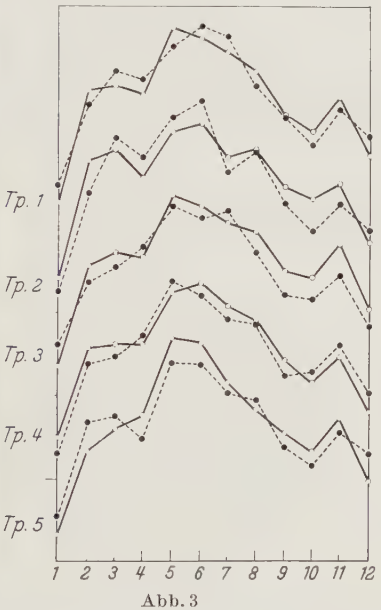


Abb. 3

Abb. 2. Histologischer Schnitt durch die Area striata eines 2 Monate alten Hundes (Versuchstier Nr. 6), aus dem Testpunkt 4 der linken Hemisphäre entnommen, mit eingezeichneten Zellschichten (Färbemethode s. Text)

Abb. 3. Graphische Darstellung über den Vergleich der Zellzahlen zwischen einem vorbehandelten und einem nicht vorbehandelten Hund. Die Zellzahlen wurden in histologischen Schnitten ausgezählt, die den Testpunkten 1—5 entnommen waren (s. Text)

in der Hirnrinde Rechnung zu tragen und der Vollständigkeit halber, wurden auch Zellzählungen in ganzer Schichtdicke und Seitenvergleiche der ermittelten Zellzahlen angestellt. Für diese Zählungen wurden die Zellen in einem 0,15 mm breiten Streifen, der senkrecht durch alle Schichten der Hirnrinde hindurchlief, ermittelt. Die Laminae I und VIb blieben unberücksichtigt. Es ergab sich bei keinem Tier ein verwertbarer Unterschied. Die in Spalte B der Tabelle 2 eingetragenen

Zahlen stellen Mittelwerte der gezählten Zellen aus je 10 Streifen aller 8 behandelten Tiere (aus Testpunkt 5 entnommen) dar, die Zahlen der Spalte C die Mittelwerte der gezählten Zellen aus 20 Streifen des Versuchstiers Nr. 6 (aus den Testpunkten 6—10 der Area para/peristriata entnommen).

Um der Möglichkeit Rechnung zu tragen, daß sich Zellzahlveränderungen durch einen Vergleich der linken und rechten Hemisphäre nicht aufdecken lassen, wurden die Zellzahlen eines vorbehandelten Tieres mit den Zellzahlen eines nicht vorbehandelten Tieres verglichen. Die Hirnrinde wurde in 12 gleich dicke Schichten unterteilt und in jeder dieser 12 Schichten an verschiedenen Testpunkten 10 Streifen von 0,15 mm Breite, senkrecht zur Hirnoberfläche verlaufend, ausgezählt. In Abb. 3 sind die Zahlen für die Testpunkte 1—5 von Tier Nr. 1 und Tier Nr. 2 (linke Hemisphäre) graphisch dargestellt. Bei diesem Vergleich, der auch an anderen Testpunkten und mit anderen Versuchstieren vorgenommen wurde, ergab sich keine nennenswerte Differenz zwischen dem nicht vorbehandelten und dem vorbehandelten Tier, auch nicht für die Testpunkte 6—10 aus den benachbarten Bereichen der Area striata.

7. Untersuchungen des Zellbildes und Faseraufbaus

Auch am Zellbild (vgl. Abb. 2) und Faseraufbau konnte keine beweisende Unterschiedlichkeit zwischen rechter und linker Hemisphäre und zum unbehandelten Kontrolltier gefunden werden.

Derartige morphologische Beurteilungen sind allerdings mit beträchtlichen Schwierigkeiten verbunden. Beispielsweise hat Rose (1935) gegenüber solchen Untersuchungen erhebliche Bedenken geäußert, da hierbei minutiöse Unterschiede in Fixierung, Zeit usw. wesentliche Veränderungen bedingen können.

8. Schlußfolgerungen

Bei den im vorangegangenen geschilderten tierexperimentellen Untersuchungen hat sich gezeigt, daß sich ein Ausfall des stereoskopischen Sehens im Zellbild der Area striata, peri- und parastriata nicht manifestiert. Da nicht gut angenommen werden kann, daß die Beobachtungen von Braeuning (1903) und Warrington (1898) bezüglich der indirekten und transneuralen Degeneration keine Gültigkeit haben sollten, ist es wahrscheinlich, daß ein Fehlen des stereoskopischen Sehens eine Untätigkeit von Zellen und Zellverbänden überhaupt nicht mit sich bringt, sondern nur eine Variation in der Zelltätigkeit auslöst ohne die Merkmale eigentlicher Inaktivität. Oder aber das stereoskopische Sehen wie auch das binoculare Simultansehen stellt einen sensorischen Prozeß dar, der nicht auf eine besondere Schicht und an spezielle Ganglienzellen gebunden ist, sondern als Leistungseffekt von

ganzen Schaltsystemen und Zellverbänden angesehen werden muß, deren Aufgabe sich durchaus nicht allein in der stereoskopischen Assoziation erschöpft, die somit auch nicht bei Unmöglichkeit zum stereoskopischen Sehen zur Untätigkeit gezwungen sind. Daß diese Assoziationssysteme gar nicht auf die Area striata beschränkt sind, ist wahrscheinlich. Die beteiligten Zellen sind nicht unipotent, sondern multipotent; es handelt sich beim stereoskopischen Sehen um eine komplexe Leistung der Großhirnrinde.

Man kann sich auch vorstellen, daß bei verbliebener Funktionstüchtigkeit beider Augen diejenigen Assoziationszellen, die dem stereoskopischen Sehen dienen, lebensfähig und auch relativ funktionsfähig bleiben, weil es für sie unwesentlich ist, ob der Impuls, der ihnen zufließt, eine Synthese gestattet oder nicht. Die Antwort, die sie zu geben imstande sind, kann auch sein: „Stereopsis kommt nicht zustande", aber diese Antwort ist schließlich auch eine permanente Leistung und keine Untätigkeit.

Die klinischen Befunde an Schielenden bestätigen diese Auffassungen zumindest teilweise. Schielbeginn, das heißt Ausschaltung der Stereofunktion in frühester Kindheit, bringt zwar hinsichtlich der Stereopsis auf die Dauer Funktionsuntüchtigkeit (Stereoamblyopie) oder gar vollkommenen Funktionsausfall mit sich, aber macht es für spätere Zeit nicht unmöglich, daß sich die Stereofunktion nach Wiederherstellung der Orthophorie wieder einstellt, zumindest in rudimentärer Form. Die Assoziationssysteme im Großhirn existieren noch; sie haben zwar ihre Leistungsbreite verloren, sind aber je nach verbliebener Plastizität des Zentralnervensystems und je nach dem Alter des Patienten zur funktionellen Restauration ganz oder teilweise in der Lage. Die Zellverbände zeigen sich in dieser Situation sogar als befähigt, anomale Assoziationen (beispielsweise falsche Korrespondenzen) aufzubauen; ihre Antwort auf die bestehenden assoziativen Unmöglichkeiten innerhalb ihrer normalen Tätigkeit ist also keinesfalls passiver, sondern auch aktiver Natur.

Es kann somit nicht verwundern, daß das stereoskopische Sehen während der konservativen Schielbehandlung eine erstaunliche Regenerationsfähigkeit aufweist (Sachsenweger 1959), die entsprechende stereoptische Übungen lohnend und aussichtsreich machen, sofern binoculares Simultansehen wieder erreicht worden ist.

Zusammenfassung

Ausgehend von den Beobachtungen über die indirekte, transneurale Degeneration der Ganglienzellen im Großhirn nach Abtrennung oder Insultierung des peripheren Organs wurden Zellzählungen in der Area striata und Area peri/parastriata bei jungen Hunden vorgenommen,

um Anhaltspunkte über die Lokalisation des Zentrums des stereoskopischen Sehens im Großhirn zu erhalten. Bei 8 Versuchstieren wurde bald nach der Geburt durch Anoperieren eines Schielwinkels, durch Discision der Linse bzw. durch Setzen von Hornhautleukomen stereoskopisches Sehen unmöglich gemacht oder in seiner Qualität stark reduziert. Die Tötung der Tiere erfolgte nach $1^1/_2$—$2^1/_2$ Monaten.

Die makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen, insbesondere die Zellzählungen, ergaben in keiner methodischen Variante irgendwelche Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Tieren und zwischen den beiden Hemisphären der behandelten Tiere.

Daraus wird geschlossen, daß das stereoskopische Sehen nicht auf bestimmte Schichten oder Zentren der Sehsphäre begrenzt ist, sondern das Resultat von Assoziationssystemen ist, deren Zellen multipotent sind.

Auf der Basis dieser Annahme läßt sich leicht die beträchtliche Regenerationsfähigkeit des stereoskopischen Sehens bei Schielenden nach Wiederherstellung eines binocularen Simultansehens und einer Orthophorie erklären, die stereoptischen Übungen während der Schielbehandlung eine gute Prognose sichert.

Literatur

Barany, R.: Ist die Zweiteilung der inneren Körnerschicht (Brodmann) der anatomische Ausdruck der gesonderten Repräsentation der monokularen Gesichtsfelder in der Hirnrinde. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) **31**, 289—294 (1925).

Becker, H.: Retrograde und transneuronale Degeneration der Neurone. Akad. Wiss. u. Literatur in Mainz, Abh. math.-nat. Kl. **10**, 653—811 (1952).

Berger, H.: Experimentell-anatomische Studien über die durch den Mangel optischer Reize veranlaßten Entwicklungshemmungen im Occipitallappen des Hundes und der Katze. Arch. Psychiat. Nervenkr. **45**, 33 (1909).

Braeuning, K.: (1) Über Chromatolyse in den Vorderhornzellen des Rückenmarkes. Arch. f. Physiol. 251—270 (1903).

— (2) Über Degenerationsvorgänge im motorischen Teleneuron nach Durchschneidung der hinteren Rückenmarkswurzeln. Arch. f. Physiol. 480—486 (1903).

Brodmann, K.: Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1909.

Brusa, A., G. Galliet et A. Palazzi: Recherches sur les ganglions spinaux après d'amples dèmolitions des muscles squelettiques. Complément des investigations précédentes après l'exstirpation du revêtement cutané (Morin et Brusa). C. R. Ass. Anat. **70**, 454—465 (1953).

Campbell, A. W.: Histological studies on the localisation of the cerebral function. Cambridge: University Press 1905.

Cavanaugh, M.: Qualitative effects of the peripheral innervation area on nerves and spinal ganglion cells. J. comp. Neurol. **94**, 181—219 (1951).

Cramer, A.: Beitrag zur Kenntnis der Optikuskreuzung im Chiasma und das Verhältnis der optischen Zentren bei einseitiger Bulbusatrophie. Anat. H. **10**, 415—483 (1898).

Crinis, M. de: Die Entwicklung der Großhirnrinde nach der Geburt in ihren Beziehungen zur intellektuellen Ausreifung des Kindes. Wien. klin. Wschr. **45**, 1161—1165 (1932).
— Anatomie der Sehrinde. Berlin 1938.
Duensing, F.: Zur Frage der optisch-räumlichen Agnosie. Arch. Psychiat. Nervenkr. **192**, 185—206 (1954).
Goodman, L.: Effect of total absence of function on the optic system of rabbits. Amer. J. Physiol. **100**, 46—63 (1932).
Hagmüller, K.: Die akustische Bahn und ihre indirekte Degeneration. Z. vergl. Physiol. **33**, 179—194 (1951).
Hellauer, H., u. K. Umrath: Über Acetylcholin und Cholinesterase in degenerierten Nerven. Z. Biol. **99**, 624—632 (1939).
Henschen, S. E.: Klinische und anatomische Beiträge zur Pathologie des Gehirns. Upsala: Bd. I—IV 1890—1903.
Kleist, K.: Klin. Wschr. **1926I**. Zit. nach de Crinis 1938.
Lindner, I., u. K. Umrath: Veränderungen der Sehsphäre I und II in ihrem monokularen und binokularen Teil nach Exstirpation eines Auges beim Kaninchen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **172**, 495—525 (1955).
Minkowski, M.: Physiologie der Sehsphäre. Pflügers Arch. ges. Physiol. **141**, 171—327 (1911).
— Über den Verlauf, die Endigung und die zentrale Repräsentation von gekreuzten und ungekreuzten Sehnervenfasern bei einigen Säugetieren und beim Menschen. Schweiz. Arch. Neurol. Psychol. **6**, 201—252; **7**, 268—303 (1920).
Monakow, C. v.: Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Beziehungen der sogenannten Sehsphäre zu den infrakortikalen Optikuszentren und zum Nervus opticus. Arch. Psychiat. Nervenkr. **14**, 699 (1883).
Morin, F., et A. Brusa: Réponse des neurones sensitifs à »la perte du territoire cutané» pedant la croissance. C. R. Ass. Anat. **69**, 736—739 (1952).
Rose, M.: Anatomie der Großhirnrinde (End- und Zwischenhirn). In O. Bumke u. O. Förster̀s Handbuch der Neurologie, Bd. 1, S. 541—778. Berlin: Springer 1935.
Umrath, K., u. H. Hellauer: Über trophische Wirkungen sensibler Neurone im Nervensystem. Dtsch. Z. Nervenheilk. **165**, 409—429 (1951).
Volkmann, R. v.: Vergleichende Zytoarchitektonik der Regio occipitalis kleiner Nager und ihre Beziehung zur Sehleitung. Zugleich ein Beitrag zur Klärung von Bedeutung und Genese der Calcarinaspaltung. Z. Anat. **85**, 561—657 (1928).
Warrington, W. B.: On the structural alterations observed in nerve cells. J. Physiol. (Lond.) **23**, 112—129 (1898/99).

Professor Dr. R. Sachsenweger, Universitäts-Augenklinik,
Leipzig C 1, Liebigstr. 14

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 226—231 (1961)

Aus der Ophthalmologischen Universitätsklinik (Vorstand: Prof. Dr. A. Kettesy) und dem Anatomisch-Histologisch-Embryologischen Universitätsinstitut (Vorstand: Prof. Dr. St. Krompecher) in Debrecen, Ungarn

Die argyrophilen Fasern des gesunden Corpus ciliare

Von

L. Valu und S. Kalapos

Mit 4 Textabbildungen

Ein feines Netz von Bindegewebsfasern wurde 1876 in den Leberläppchen von Kupffer beschrieben. Als Gitterfasern wurden diese erstmalig 1890 von Oppel bezeichnet, von dem zu deren Nachweis zuerst die Chromsilbermethode verwendet worden ist. Es wurde von Mall (1891—1896) festgestellt, daß diese Fasern nicht bloß in Drüsen, sondern in allen Körpergegenden vorkommen. Nach Siegfried (1892) bestehen die Gitterfasern aus einem als Reticulin bezeichneten Stoff. Zu ihrem Nachweis eignet sich die erstmalig von Maresch (1905) angewandte Silberimprägnation nach Bielschowsky, bzw. die Perdrau-Gömörische Modifikation dieses Verfahrens am besten. Die Bezeichnung argyrophile Fasern stammt von Schaffer (1921).

Über die argyrophilen Fasern des Auges finden sich in der uns zur Verfügung stehenden Literatur nur wenige Angaben. In der eingehenden Studie des Ciliarkörpers wurde von Lauber (1936) zwischen groben kollagenen Fasern und dem fein fibrillierten Bindegewebe kein Unterschied gemacht; von ihm wurden beide Faserarten für kollagener Natur gehalten. Von Maitchuk (1958) wurde ein Verfahren zum Nachweis der argyrophilen Fasern im Auge ausgearbeitet; Befunde hierüber sind aber in seinem Bericht nicht enthalten. Bauer (1959, 1960) hat sich mit den Gitterfasern der gesunden und narbigen Hornhaut sowie der Sclera beschäftigt. Von Karmazsin (1960) wurden argyrophile Fasern in der Hornhaut des bis zu 10 Tage alten Hühnerembryos beschrieben, welche sich später in kollagene Fasern umwandeln. Nach experimenteller Läsion der Hornhaut (mit Chymotrypsin) tritt im Parenchym nach Hofmann und Propst (1960) argyrophile Faserfärbung auf.

Gitterfasern finden sich an der Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe sowie zwischen Muskulatur und Bindegewebe; es handelt sich um feine, wellig verlaufende, sich mit Silber schwarz färbende Fasern. Im Gegensatz zu kollagenen Fasern bilden die Gitterfasern ein echtes Netz, ein räumliches Syntitium; sie stellen das feine Gerüst verschiedener Organe dar.

Als 1. Teil unserer Untersuchungen über die Gitterfasern im Auge beschäftigt sich der vorliegende Bericht mit denen des Ciliarkörpers. Zur Untersuchung wurden

Ciliarkörper von 3—40jährigen Probanden herangezogen. Bis zum Alter von 3 Jahren ist das Corpus ciliare bereits voll entwickelt, während mit 40 Jahren die Zeichen der physiologischen Alterung noch kaum ausgeprägt sind. Nach Fixierung im 1:4 verdünnten neutralen Formalin wurden 15—20 μ dicke Gefrierschnitte nach der von Perdrau bzw. Gömöri angegebenen Modifikation des Verfahrens von Bielschowsky mit Silber imprägniert.

In der scleranahen Schicht der Suprachorioidea des Auges sind im Alter von 3 Jahren schräg, miteinander parallel verlaufende feine Fasern zu sehen. Diese dringen zwischen die kollagenen Fasern der Sclera hinein, ohne in die tieferen Schichten verfolgt werden zu können. Es besteht auch keine Kontinuität mit den kollagenen Fasern der Sclera. Gegen den Ciliarmuskel zu schließen sich die argyrophilen Fasern den aus kollagenen und elastischen Fasern bestehenden Lamellen an; sie setzen sich im interstitiellen Bindegewebe des Ciliarmuskels fort. Die argyrophilen Fasern scheinen demnach an der Befestigung der Uvea an der Sclera beteiligt zu sein.

Im Ciliarmuskel sind in den Bindegewebssepta zwischen den einzelnen Bündeln etwas dickere, wellig verlaufende, nur stellenweise ein Netz bildende Gitterfasern in großer Zahl zu sehen. Die einzelnen Muskelfasern sind von feineren Fasern umgeben, welche netzartige Scheiden bilden. Überraschenderweise besteht das reichlichere perivasculäre Bindegewebe — im Gegensatz zum reichlichen Gitterfasernetz der Scheidewände zwischen den Muskelbündeln — aus kollagenen und elastischen Fasern. Perivasculär sind argyrophile Fasern nur vereinzelt zu sehen; viele Gitterfasern finden sich hinwiederum in den Gefäßwänden.

In der Glashaut des Ciliarkörpers — zwischen Ciliarepithel und dem Strahlenmuskel — sind nur spärliche Gitterfasern zu sehen, welche sich zwischen wellig verlaufenden, haarlockenartig angeordneten, mit der Oberfläche parallelen dünnen kollagenen Fasern befinden.

Im Bindegewebe im Zentrum der Ciliarfortsätze nehmen die Gitterfasern gegen das ciliare Epithel zahlenmäßig zu. Dickere, mit der Oberfläche parallel, wellig verlaufende argyrophile Fasern finden sich in der Nähe des Ciliarepithels, im sog. Zwischengewebe. Entsprechend den Vertiefungen des Müllerschen Reticulums laufen sehr feine Gitterfasern gegen die Oberfläche, welche *in der Basalmembran des Ciliarepithels ein reiches argyrophiles Netz bilden* (Abb. 1); einzelne Fasern dringen frei auslaufend zwischen die Zellen des Ciliarepithels ein. Entsprechend den Ausbuchtungen des Müllerschen Reticulums stellen die argyrophilen Faserkörbe eine meridional liegende Kette dar. Nach vorne zu werden diese Faserkörbe immer größer; ihr Durchmesser beträgt 30—50 μ.

Im Vergleich zum Ciliarmuskel des 3jährigen sind beim 18jährigen die argyrophilen Fasern im Muskel stark vermehrt. Die Bindegewebssepta zwischen den Muskelbündeln sind viel stärker ausgeprägt; sie

enthalten auch argyrophile Fasern in reichlicherer Menge (Abb. 2). Stärker ausgeprägt finden wir auch die aus Gitterfasern bestehenden feinen Netze um die einzelnen Muskelfasern. Die Vermehrung der argyrophilen Fasern dürfte in den ersten Lebensjahrzehnten mit der

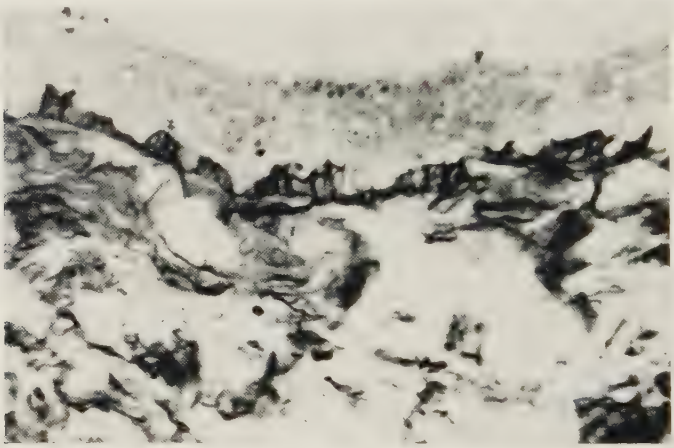


Abb. 1. Argyrophile Faserkörbe in der Basalmembran des Ciliarepithels

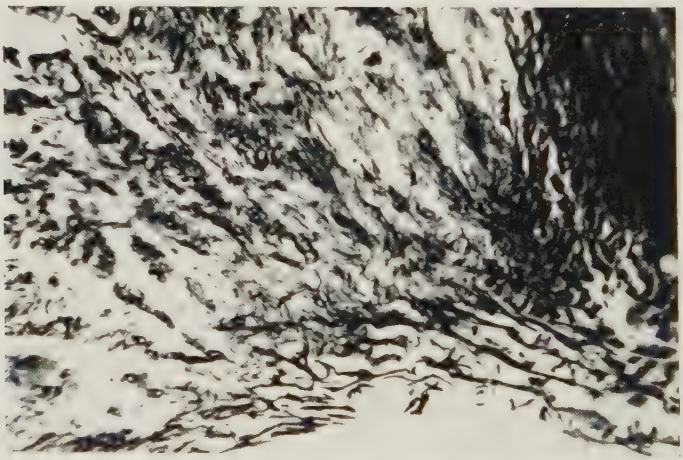


Abb. 2. Argyrophile Fasern im Ciliarmuskel, in der Nähe des Trabecularsystems

Inanspruchnahme des Ciliarmuskels durch die Akkommodation zusammenhängen. Zwischen Muskulatur und dem interstitiellen Bindegewebe des Strahlenkörpers dürfte demnach nicht bloß ein topographischer, sondern auch *ein enger funktioneller Zusammenhang* bestehen.

Ein enger Zusammenhang wurde auch zwischen den kollagenen Fasern des Trabecularsystems und dem Gitterfasersystem des Strahlen-

körpers gefunden. *Die kollagenen Fasern des trabecularen Systems splittern sich gegen den Ciliarkörper zu pinselartig auf* (Abb. 3). Die Färbung der zwischen die glatten Muskelzellen dringenden Fasern erfährt eine Änderung, indem sie bei der Perdrauschen Imprägnierung schwarz gefärbt werden. Dieses Phänomen ist längst bekannt. Von Benninghoff wurden die argyrophilen Fasern als Finger der kollagenen Fasern bezeichnet. Der entwicklungsmäßige Zusammenhang der beiden Faserarten ist ja wohlbekannt. Die Bindegewebsfasern weisen zu Beginn der embryonalen Entwicklung eine Argyrophilie auf. Parallel mit der Ent-

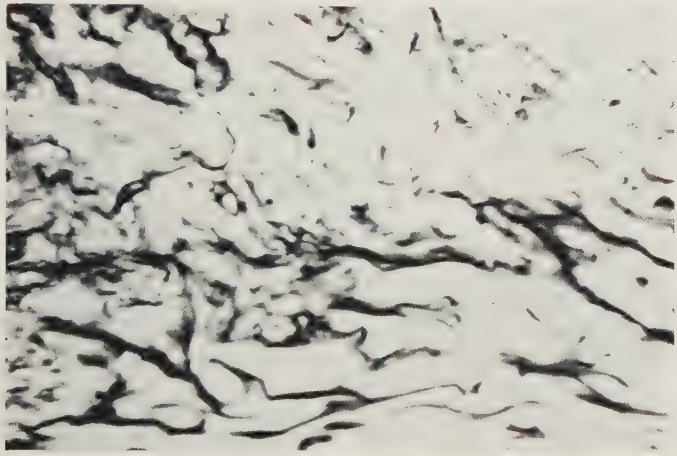


Abb. 3. Pinselartige Aufsplitterung der Fasern des Trabecularsystems

stehung der für kollagene Fasern charakteristischen morphologischen Merkmale erfährt während der Maturation auch die Färbbarkeit der Fasern eine Änderung. Daher werden die Gitterfasern auch — als Präkursoren der kollagenen Fasern — als präkollagene Fasern bezeichnet. Nach Karmazsins Ermittlungen lagert sich den argyrophilen Fasern während dieses Entwicklungsganges eine aus Polysacchariden bestehende Grundsubstanz auf. Diese Hülle verhindert dann die Manifestation der Argyrophilie. Durch Behandlung mit Mucase läßt sich aber diese Hülle entfernen und dann kehrt die argyrophile Färbung wieder zurück.

In sagittalen Schnitten sind — entsprechend dem Querschnitt des Müllerschen Muskels — die argyrophilen Scheiden um die einzelnen Muskelfasern als ringartige Gebilde zu sehen (Abb. 4).

In der Glashaut und im bindegewebigen Zentralgerüst der Ciliarfortsätze sind mehr argyrophile Fasern zu sehen als in den gleichen Gebilden am 3jährigen. Stärker ausgeprägt sind auch die Faserkörbe des Müllerschen Reticulums.

Beim 40jährigen fanden wir im Vergleich zum 18jährigen keine nennenswerten Differenzen.

Auf Grund unserer Befunde können wir feststellen, daß argyrophile Fasern in verschiedenen Abschnitten des Ciliarkörpers zu finden sind. Die Annahme einer Stützfunktion der aus dem lockeren suprachorioidealen Gewebe zwischen die kollagenen Fasern der Sclera ziehenden Gitterfasern ist naheliegend. Diese Fasern hängen aber auch mit dem aus sehr feinen Elementen bestehenden argyrophilen Fasersystem des Ciliarmuskels zusammen. Einen Beweis des morphologischen Zusammen-

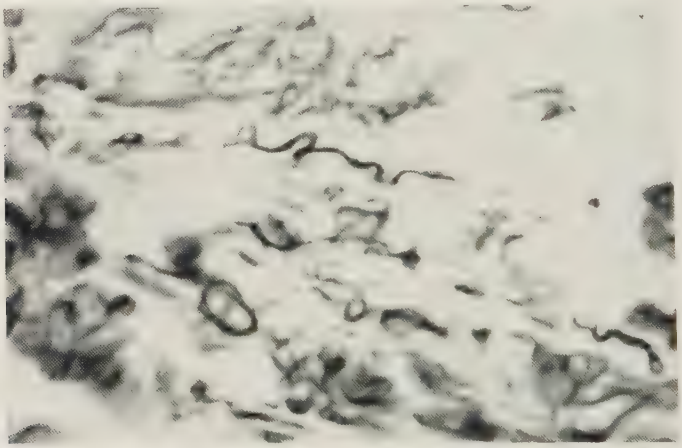


Abb. 4. Ringe aus argyrophilen Fasern im Querschnitt des Müllerschen Muskels

hanges des Trabecularsystems und des bindegewebigen Gerüstes des Ciliarkörpers bilden die in Fortsetzung der kollagenen Fasern des Ersterwähnten zwischen die Muskelzellen des Ciliarmuskels dringenden argyrophilen Fasern. Argyrophile Fasern gehören zu beständigen Bausteinen der Glasmembran und der Ciliarfortsätze. In der Basalmembran des Ciliarepithels bilden sie typische Korbnetze. Die durch die vermehrte Akkommodationstätigkeit ausgelöste Entwicklung des Ciliarmuskels ist von einer Vermehrung der argyrophilen Fasern begleitet. Dieser Befund weist auf einen engen funktionellen Zusammenhang des Muskelgewebes und der Gitterfasern hin.

Zusammenfassung

Die argyrophilen Fasern des gesunden Corpus ciliare wurden mit dem Silber-Imprägnationsverfahren von Perdrau bzw. Gömöri untersucht. Aus der Suprachoroidea dringen argyrophile Fasern zwischen die Kollagenfasern der Sclera ein; sie hängen auf der anderen Seite mit dem feinen Gitterfasernetz des Ciliarmuskels zusammen. Die kollagenen

Fasern des Trabecularsystems splittern sich in argyrophile Fasern auf, welche in den Ciliarmuskel eindringen. Entsprechend den Kettengliedern des Müllerschen Reticulums sind charakteristische argyrophile Korbnetze zu sehen.

Literatur

Bauer, F.: Alkalische Silberimpregnationsuntersuchungen der normalen Sclera und Hornhaut. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 663—667 (1959). — Histochemische Untersuchung der getrübten Hornhaut, mit alkalischer Silberimpregnation. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 658—662 (1959).

Benninghoff, A.: Zit. W. Bargmann: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen, Bd. I, S. 88—90. Stuttgart 1948.

Hofmann, H., u. A. Propst: Experimentelle Untersuchungen über Hornhautschädigungen durch chymotrypsin und trypsin. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **162**, 255—268 (1960).

Karmazsin, L.: Embryonale Faserentwicklung. Kandidationsabhandlung. Debrecen 1960.

Kupffer, C.: Zit. A. Maximow, Retikuläres Gewebe, Gitterfasern. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. II/1, S. 326—329 1927.

Lauber, H.: Der Strahlenkörper. Zit. W. v. Möllendorffs Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. III/2, S. 134—183. Berlin 1936.

Maitchuk, U.F.: To the gestion of exposing argyrofimal filaments in the tissues of the eye apple. Oftal. Ž. **13**, 186—188 (1958. Ref. Zbl. ges. Ophthal. **76**, 69 (1959).

Mall, F.: Zit. A. Maximow, Retikulares Gewebe, Gitterfasern. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. II/1, S. 326—329. 1927.

Maresch, R.: Über Gitterfasern der Leber und Verwendbarkeit der Methode Bielschowskys zur Darstellung feinster Bindegewebsfibrillen. Zbl. allg. Path. path. Anat. **16**, 641—649 (1905).

Oppel, A.: Über Gitterfasern der menschlichen Leber und Milz. Anat. Anz. **6**, 165—173 (1890).

Siegfried, K.: Zit. A. Maximow, Retikulares Gewebe, Gitterfasern. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. II/1, S. 326—329 (1927).

Dr. L. Valu,
Adjunkt der Univ.-Augenklinik, Debrecen (Ungarn)

Dr. S. Kalapos,
Assistent, Debrecen 12 (Ungarn), Anatomia

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 232—239 (1961)

Aus der „Clínica Alemana", Córdoba (Argentinien)
(Direktor: Prof. Dr. P. Busse Grawitz)

Die Entstehung kollagener Fasern aus leukocytären Entzündungszellen

Von

Paul Busse Grawitz

Mit 3 Textabbildungen

Thema

Trotz vieler Hypothesen, die im Laufe der Jahrzehnte manche Änderungen erfuhren, ist der Ursprung der Intercellularsubstanzen heute noch ein ungelöstes Problem.

C. O. Weber, Heitzmann, Stricker und Siegmund Mayer lehrten die Entstehung der Intercellularsubstanzen aus leukocytären Zellen und umgekehrt das Hervorgehen der leukocytären Zellen aus den Intercellularsubstanzen bei der Entzündung. Paul Grawitz entdeckte einen bis dahin unbekannten Modus der Genese leukocytärer Zellen bei den reaktiven Prozessen des Mesenchyms und er schloß aus seinen Beobachtungen, daß sich die aus dem Bindegewebe entstandenen leukocytären Zellen bei der Heilung wieder in Bindegewebe zurückverwandeln.

Der erste Teil der Grawitzschen Lehre, der „zellige Abbau des Bindegewebes", kurz „Abbau" genannt, ist heute durch direkte mikroskopische Beobachtungen der Mesenteritis und der Randkeratitis sicher *bewiesen*. Der umgekehrte Prozeß, der „Aufbau" des Bindegewebes, d.h. seine Rückverwandlung aus leukocytoiden und leukocytären Entzündungselementen in kollagene Fasern, soll hier durch einfache Versuche belegt werden.

Technik

An Kaninchen wird ein Auge luxiert, festgehalten und ein Silbernitratstift von 3 mm Durchmesser, 2–3 mm vom Limbus entfernt, 10 sec lang fest auf die Hornhaut aufgedrückt. Nach einmaligem Abtupfen wird das Auge in die Orbita zurückversenkt.

Diese Operation wird einige Stunden später nach vorbestimmtem Plan am andern Auge wiederholt und das Tier zum festgesetzten Zeitpunkt getötet. Von 4 Kaninchen erhält man auf diese Weise exzentrisch geätzte Hornhäute 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72 und 96 Std nach der Ätzung. Die Hornhäute werden fixiert, eingebettet und sagittal so geschnitten, daß der Schnitt durch die Mitte des Ätzbezirkes geht. Färbung mit H.-E.

Die Versuche wurden doppelt, z.T. dreifach ausgeführt.

Befunde

(Es werden nur die Befunde im perifokalen Hornhautgebiet an der dem Limbus zugekehrten Seite des Ätzfleckes besprochen.)

6 Std. In einem Fall schwache Entzündung, die sich auf Umbildung der Hornhautkörper in breite Körper, abortive leukocytoide, selten leukocytäre Elemente

beschränkt. — Im zweiten Fall ist perifokal starke Entzündung eingetreten. Ein keilförmiger Abschnitt des vorderen Hornhautsektors ist streifenförmig, parallel zur Hornhautoberfläche durchzogen, von: a) matten oder stärker gefärbten, schlauchartigen Kernen, deren eines Ende keulenförmig aufgetrieben sein kann; manchmal liegt in ihrer Fortsetzung granulierte, blaß acidophile Substanz; b) kurze polymorphe blasige Kerne mit unregelmäßigen Wandverdickungen; diese Kerne kommen auch gruppenweise nebeneinander vor; sie lassen nur ausnahmsweise zart acidophile Substanz in ihrer Umgebung erkennen; c) intensiv gefärbte längliche oder kurze Kerne, meist von granulierter acidophiler Substanz umgeben; einige solcher Kerne sind leukocytoid gruppiert, doch fehlen typische leukocytäre Zellen. Da in diesem

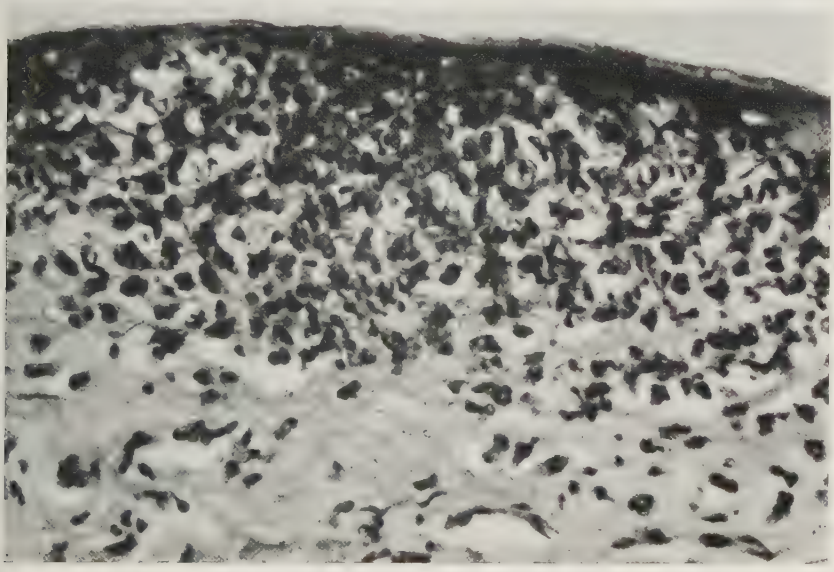


Abb. 1. 18 Std nach Ätzung ist das perifokale Gebiet mit abortiven leukocytären Zellen und entsprechend veränderten Fasern erfüllt. („Totaler Abbau")

Gebiet vollständig umgewandelte Teile (ohne Reste der ursprünglichen Fasern) enthalten sind, deren Umfang „größer als 6 leukocytäre Zellen" ist, handelt es sich um „*Totalen Abbau*" (P. Busse Grawitz). Schätzungsweise besteht im ganzen Entzündungsgebiet ein Viertel des Gewebes aus Kernen und acidophiler Substanz; die kollagenen Fasern sind genau in der Proportion verschwunden, wie Kerne, acidophile Substanz und Zellen entstanden sind (P. Grawitz).

12 Std. In einem Versuch: Totaler Abbau in einer schmalen subepithelialen Zone. Von dem zuletzt beschriebenen Fall unterscheidet sich die Reaktion durch Vorhandensein von reichlichem, acidophilem Protoplasma, das basophile Granula enthält. — Der zweite Versuch zeigt im wesentlichen nur Abbau der Hornhautkörper, maximal bis zu drei hintereinanderliegenden leukocytoiden Elementen.

18 Std. In 3 Versuchen ist perifokal abortiver Abbau eingetreten (Abb. 1). Es sind vorwiegend polymorphe, intensiv gefärbte, unrunde Kerne gebildet, die dunkelrote (acidophile) Substanz enthalten und solche in ihrer Umgebung zeigen. Teilweise liegen diese Gebilde in Maschen aus Resten der ehemaligen kollagenen Substanz, teilweise sind auch diese Reste verschwunden. Typische leukocytäre Zellen werden vermißt (= abortiver Abbau; P. Grawitz). Manchmal sind ganze

Faserabschnitte in streifige, intensiv basophil gefärbte Substanz umgewandelt, die zwischen oder neben den dunkel violetten auch einige leuchtend dunkelrote Streifen durchschimmern läßt.

24 Std. In 3 Versuchen etwa dieselben Bilder.

36 Std. In 2 Versuchen ist die starke perifokale Reaktion verschwunden, und man sieht am fraglichen Ort kollagenes Bindegewebe, in dem aber die Hornhautkörper teils fehlen, teils ersetzt sind, entweder durch kleine blasige Kerne oder Gruppen von solchen ohne acidophile Substanz oder aber durch leukocytäre Zellen

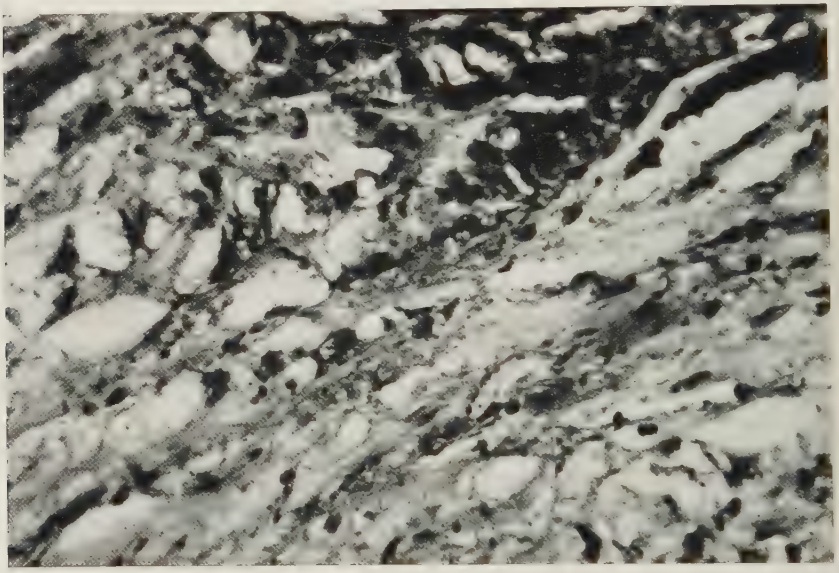


Abb. 2. „Totaler Aufbau" im perifokalen Gebiet, 36 Std nach Ätzung

von annähernd normaler Morphologie. In einem der Versuche lagen bis zu 3 derartige Zellen neben oder hintereinander. — In einem 3. Versuch aber erkennt man neben dem Ätzbezirk ein keilförmiges Gebiet „Totalen Aufbaus" (Abb. 2). Entsprechend der Regel, *daß der Aufbau in der Peripherie beginnt*, lassen sich unschwer 3 Zonen erkennen: unmittelbar benachbart dem Ätzbezirk, in dem starker Abbau (viele abortive leukocytäre Zellen) herrscht, ist außer basophiler auch noch acidophile Substanz vorhanden, die aber meist auch schon einen violetten Schimmer aufweist. Man erkennt violettrosa Fasern, die überaus dicht mit intensiv gefärbten basophilen Massen erfüllt sind, die in der Längsrichtung der Faser orientiert liegen. Im wesentlichen scheint es sich bei diesen basophilen Massen um längliche dickwandige Blasenkerne oder um Reste von solchen zu handeln, z.T. um viel kleinere faserige oder kugelige, oft blaß gefärbte Elemente. — In einer peripherwärts folgenden Zone werden die Fasern rein basophil und heller, die Masse der basophilen Einschlüsse nimmt ab. An der Peripherie sieht man blaß violette Fasern mit einzelnen großen oder kleinen dickwandigen Kernen oder kernartigen Anhäufungen von „Detritus". Das Kerninnere ist oft acidophil. Dann folgt Bindegewebe mit stark verbreiterten Kernen.

48 Std. In beiden Versuchen erkennt man perifokal das kollagene Bindegewebe in seiner für die Hornhaut typischen Struktur (Abb. 3), doch enthalten die Fasern

reichlicher als sonst basophile Einschlüsse. An Stelle der Hornhautkörper liegen vorwiegend ovale, schlauchartige Kerne oder „Detritus" von solchen, ausnahmsweise zu mehreren oder umgeben von acidophiler Substanz mit runden, basophilen Einschlüssen.

72 Std. Die Fasern enthalten weniger basophile Substanz, die Kerne sind heller und dünnwandiger. Die acidophile Substanz ist verschwunden.

96 Std. In beiden Versuchen etwa das gleiche Bild, die Kerne sind noch schmäler geworden. Praktisch sieht man „normales Bindegewebe".

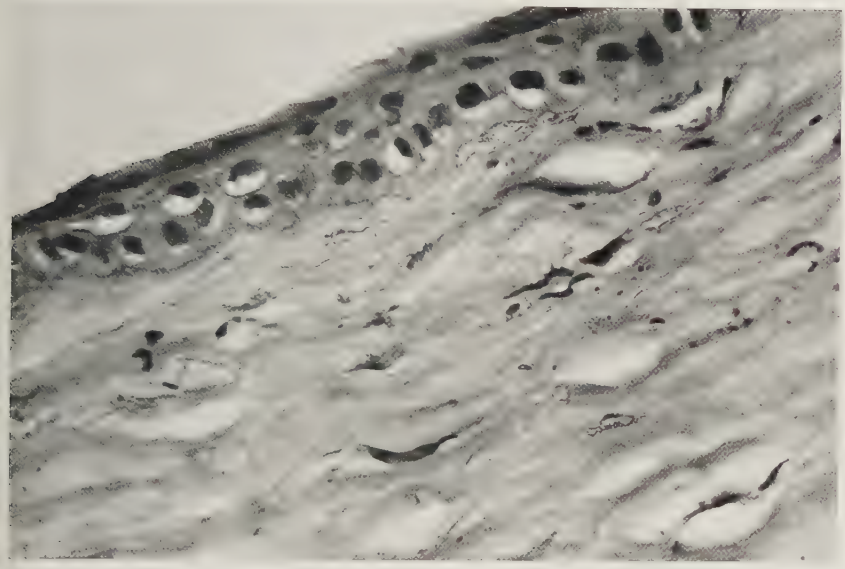


Abb. 3. 48 Std nach erfolgter Ätzung sind im perifokalen Gebiet wieder kollagene Fasern zu sehen; die vorher beobachteten Kernmassen und das Protoplasma sind verschwunden; der „Aufbau" ist praktisch abgeschlossen

Besprechung

Die Keratitis ist ein wellenförmig ablaufender Vorgang; nach einmaligen chemischen Insulten setzt zunächst eine Phase des Zu-Leukocyten-Werdens (Abbau) ein. Sie erreicht ihren Höhepunkt nach 9 —24 Std. Anschließend erfolgt eine zweite Phase der Entzündungsrückbildung (Aufbau), die ebenfalls in 9—24 Std abläuft.

Eine perifokale Entzündungsreaktion erfolgt um so rascher, je näher der Insult dem Limbus zu gelegen ist; während die oben beschriebene Silbernitratätzung der Hornhaut, wenn sie im Zentrum erfolgte, frühestens nach 12 Std zu perifokalem Totalem Abbau führt, können solche starke Reaktionen nach Hornhautätzung 1 mm vom Limbus entfernt schon nach 3 Std auftreten.

Die perifokale Entzündung ist um so heftiger, je schwerer der Insult war: Drückt man den Silbernitratstift 10 sec fest auf die Cornea, erfolgt

regelmäßig perifokaler totaler Abbau; nach Betupfen während nur einer Sekunde tritt nur eine geringe Entzündung ein.

Die mikroskopische Direktbeobachtung der Randkeratitis hat gezeigt, daß es sich bei den Hornhautentzündungen um eine *lokale* Gewebemetamorphose handelt: Weder wandern Zellen vom Limbus in die Hornhaut, noch zeigen die örtlich gebildeten leukocytären Zellen Lokomotion. Durch diese Direktbeobachtungen wurden die Befunde derjenigen Autoren bestätigt, die schon vorher auf Grund von Zustandsbildern die örtliche Bildung von Entzündungselementen angenommen hatten: P. Grawitz, Kruse, Buddee, L. Heydemann, O. Busse, Schlaefke, Uhlig, P. Busse Grawitz, Pau, Fleckner, Letterer, E. Busse Grawitz, Lassmann, Burkl und Schwab.

Wenn wir also 24 Std nach starker Silbernitratätzung regelmäßig einen perifokalen, großen, keilförmigen Bezirk finden, in dem die kollagenen Fasern in einer mehr oder weniger großen Proportion durch Protoplasma und Kerne ersetzt sind (Abb. 1), so wissen wir heute auf Grund der mikroskopischen Direktbeobachtungen, daß hier das Gewebe eine Metamorphose durchgemacht hat. Wenn wir aber nach weiteren 24 Std an der gleichen Stelle regelmäßig wieder nahezu normales Bindegewebe finden, in dem nur noch einige leukocytoid veränderte Kerne liegen, so ergeben sich zwangsläufig folgende 2 Fragen:

1. Was ist aus den vielen Kernen und basophilen Elementen, aus der ungranulierten und granulierten Substanz und den zelligen Gebilden geworden?

2. Woraus und wie wurden innerhalb von 24 Std die wieder integrenkollagenen Fasern gebildet?

Im Gegensatz zur ersten Phase (Abbau) ist diese zweite Phase (Aufbau) der direkten Beobachtung heute noch nicht zugänglich, so daß wir auf die Verwertung möglichst vieler Zustandsbilder angewiesen sind.

Theoretisch kommen für das Verschwinden von Zellen, Protoplasma und Kernen 2 Möglichkeiten in Betracht: Die des cellulären Abtransportes und die direkte Überführung in kollagene Fasersubstanz.

Gegen die zuerst genannte Möglichkeit spricht das absolute Fehlen von Beobachtungen transportierender Zellen; da es sich um einen relativ kurzen Zeitabschnitt handelt und da allein der Verfasser im Verfolg seiner diversen experimentellen Arbeiten über 100 Hornhäute des fraglichen Stadiums genau durchgemustert hat, wären ihm derartige Elemente sicherlich aufgefallen. Außerdem aber spricht gegen diese Möglichkeit die — heute bewiesene — Tatsache, daß entgegen der früheren allgemeinen Ansicht wandernde Zellen in vorliegenden Stadien nicht in der Hornhaut vorkommen.

Gegen die Möglichkeit einer „Umwandlung“ oder „Rückverwandlung“ von RNS-haltigem Protoplasma und DRN-haltiger Kernsubstanzen

in simples Kollagen erheben sich a priori unsere heutigen biochemischen Erkenntnisse und Vorstellungen.

Andererseit aber sprechen *für* dieses Geschehen übereinstimmend alle tatsächlichen Beobachtungen.

An mehreren 100 Kaninchenhornhäuten wurde der Verlauf der Keratitis nach zentraler Ätzung mit 25 verschiedenen chemischen Agentien, nach Infektion mit Tuberkelbacillen und nach physikalischen Insulten verfolgt. Dabei ergab sich für die konkomitante Hornhautentzündung am Limbus folgendes gesetzmäßiges Geschehen: In der ersten Phase (Abbau) bilden sich im limbalen vorderen Corneaabschnitt, vom Limbus zentral fortschreitend, leukocytoide Vorstufen und leukocytäre Zellen, und zwar evident „auf Kosten" oder „unter Einbeziehung" der Intercellularsubstanzen. Dieser Prozeß hat meistens nach 12—15 Std seinen Höhepunkt erreicht. Die neugebildeten Elemente zeigen (mit H.-E.-Färbung) leuchtend rosa Protoplasma mit pseudoeosinophilen Granulationen und kleinen, polymorphen, dickwandigen Kernen. Anschließend setzt jetzt die zweite Phase (Aufbau) ein, die am besten meist 18 Std nach dem Insult beobachtet werden kann. Da der Aufbau in der Peripherie, in diesem Falle also dem Hornhautzentrum zu, beginnt und in Richtung auf den Limbus fortschreitet, kann man manchmal an einem einzigen Präparat alle Stadien des Prozesses erkennen: Das Protoplasma nimmt einen violetten Ton an (wird basophil); dann wird es zunehmend blasser, bis es von der umgebenden kollagenen Fasersubstanz nicht mehr zu unterscheiden ist. Die pseudoeosinophilen Granula nehmen einen violetten Ton an und werden zu winzigen dunklen Pünktchen, um dann zu verschwinden. Die Kerne legen sich zusammen, das Konglomerat verschmälert sich, erleidet eine Substanzverminderung und reduziert sich zu Hornhautkörpern, vielleicht auch zu feinsten basophilen Filamenten innerhalb und am Rande der kollagenen Fasern. Dieser Prozeß ist spätestens 24 Std nach der Schädigung im wesentlichen abgeschlossen.

Dieses — ich wiederhole: gesetzmäßige — Geschehen hat seine Parallele bei dem „Verschwinden" der stark entzündeten perifokalen Bezirke; nur daß der Aufbau in diesen Fällen erst in der 24. Std beginnt und spätestens nach weiteren 24 Std abgeschlossen ist.

In der vorliegenden Versuchsreihe wurde der „Totale Aufbau" sehr instruktiv nach 36 Std beobachtet (Abb. 2), und auch bei früheren Versuchsserien, die die zentrale Keratitis zum Gegenstand hatten, wurde er, trotzdem er relativ schnell abzulaufen scheint, häufig und in allen Stadien gefunden.

Es handelt sich auch bei dem Totalen Aufbau *um ein gesetzmäßiges Geschehen.* Der Modus der Rückbildung von basophiler und acidophiler Substanz ist im Prinzip der gleiche wie der beim Aufbau der konkomitanten Randkeratitis beschriebene, nur daß hier die „Peripherie", in

der der Abbau gesetzmäßig beginnt, limbuswärts gelegen ist. In dieser, Peripherie sieht man ausschließlich basophile, zunehmend blasser werdende Elemente, aber keinerlei Bilder, die auf zelligen Abtransport schließen lassen.

Angesichts dieser Tatsachen müssen die theoretischen Bedenken der Histochemiker dazu führen, dieses Geschehen zu *erforschen*, denn theoretische Bedenken können, auch wenn sie noch so berechtigt erscheinen, kein stichhaltiger Grund sein, diese Beobachtungen zu ignorieren oder gar sie zu leugnen, wie dies bisher geschehen ist.

Außerdem haben wir heute neue Argumente und Erwägungen zugunsten des Aufbaus einzusetzen, denn bei der Randkeratitis ist die Überführung der kollagenen Fasersubstanz in Protoplasma, Granulationen, Kerne und Zellen *durch die fortlaufende, direkte mikroskopische Beobachtung sichergestellt und bewiesen*. Damit erscheint aber auch das umgekehrte Geschehen der Rückverwandlung der gebildeten Elemente in Fasern nicht nur möglich, sondern sogar wahrscheinlich.

Zusammenfassung

Nach jeder starken Ätzung der Hornhaut bildet sich eine perifokale Entzündung aus, bei der innerhalb von 24 Std regelmäßig ein Bezirk des kollagenen Gewebes in leukocytoides Protoplasma und Kerne überführt wird. Mikroskopische Direktbeobachtungen haben gezeigt, daß es sich hierbei um eine lokale Gewebemetamorphose ohne Intervention eingewanderter Zellen handelt.

Innerhalb der folgenden 24 Std verschwindet der entzündete Bezirk und wird durch fast normales kollagenes Bindegewebe ersetzt. Aus sehr zahlreichen Zustandsbildern, aus theoretischen Erwägungen und per exclusionem wird geschlossen, daß hier Protoplasma, Granulationen, Kerne und Zellen in kollagene Fasern zurückverwandelt werden.

Literatur

Bienengräber, A.: Zbl. allg. Path. path. Anat. **96**, 384 (1957).

Buddee, G.: Experimentelle Untersuchungen über die Hornhautentzündung. Greifswald, 1894.

Burkl, W., u. F. Schwab: Histologischer und immunhistologischer Nachweis der lokalen Antikörperbildung in der Hornhaut. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 168 (1959).

Busse, O.: Über die Heilung von Hornhautschnittwunden. Verh. des Med. Vereins, Greifswald. Dtsch. med. Wschr. **1896**.

Busse Grawitz, E. G.: Experimentelle Keratitis durch Silberistillation in den Konjunktivalsack. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **156**, 207 (1957).

Busse Grawitz, P.: Beiträge zur Physiologie der Keratitis. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **155**, 238 (1954).

— Weitere Beiträge zur Physiologie der Keratitis. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 459 (1958).

Busse Grawitz, P.: Schlummerzellentheorie und Cohnheimsche Entzündungslehre. Zbl. allg. Path. path. Anat. **98**, 477 (1958).
— Der Einfluß der entzündlichen Tränenflüssigkeit auf die Keratitis. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 388 (1958).
Fleckner, E.: Persönliche Demonstration.
Grawitz, P.: Atlas der Pathologischen Gewebelehre. Berlin: Richard Schoetz 1893.
— Die Lösung der Keratitisfrage unter Anwendung der Plasmakultur. Nova Acta Leopold. **104**, 4 (1919).
—, F. Schlaefke u. W. Uhlig: Über Zellbildung in Kornea und Herzklappen. Greifswald: Hans Adler 1913.
Gusek, W.: Zur Ultrastruktur und Natur der Granula in Fibrocyten und „pseudoeosinophilen" Leukocyten im faserbildenden Granulationsgewebe. Frankfurt. Z. Path. **70**, 523 (1960).
Heitzmann: Zit. nach P. Grawitz.
Heydemann, L.: Beiträge zur Histiogenese der Hornhauttuberkel. Diss. Greifswald 1894.
Kruse, A.: Über Entwicklung, Bau und pathologische Veränderungen des Hornhautgewebes. Virchows Arch. path. Anat. **128**, 251 (1892).
Lassmann, G.: Über die Entstehung der Leukocyten aus Hornhautkörperchen. Mikroskopie **13**, 373 (1959).
Letterer, E.: Der Entzündungsbegriff im Licht alter Erkenntnisse und neuer Ergebnisse. Regensburg. Jb. ärztl. Fortbild. **7**, 1 (1958).
Mayer, S.: Zit. nach P. Grawitz.
Pau, H.: Reaktive Zellveränderungen in Hornhaut und Netzhaut. Halle: VEB C. Marhold 1957.
Stricker, S.: 1865—1876, 1896, u. Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Wien 1883.
Weber, C. O.: Zit. nach P. Grawitz.

Professor Dr. P. Busse Grawitz, Calle Esquiú 247, Córdoba (Argentinien)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 240—243 (1961)

Aus der Univ.-Augenklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. R. Sachsenweger) und dem Pathologischen Institut der Humboldt-Universität Berlin, dem Rudolf-Virchow-Haus der Charité (Direktor: Prof. Dr. L. H. Kettler), Abteilung für Elektronenmikroskopie (Leiter: Doz. Dr. H. David)

Zur Frage der Strukturveränderungen lyophilisierten Glaskörpergewebes

Von

L. Lukoff und H. David

Mit 2 Textabbildungen

Der Glaskörper des Auges ist ein bradytrophes Gewebe, das weder mit dem Gefäßsystem noch mit dem Nervensystem in direkter Verbindung steht. Er stellt die Hauptmasse des Auges dar. Seine Eintrübung durch Blutungen, sein teilweiser Verlust bei perforierenden Verletzungen sowie der Wunsch, den Bulbus nach Ablatiooperation wieder aufzufüllen, regte frühzeitig zur Erprobung von Ersatzmitteln an. Dabei haben sich jedoch die mannigfaltigen Substitutionsmittel, wie physiologische Kochsalzlösung, Lufteinblasung, Sauerstoffeinspritzung in die Vorderkammer, Implantation von frischem oder konserviertem Glaskörper als unzuverlässig oder zum Teil sogar als schädlich erwiesen.

Dagegen scheint der lyophilisierte Glaskörper nach der Rehydratisierung sowohl in chemischer als auch physikalischer Hinsicht und bezüglich der Zusammensetzung seiner Eiweißkörper das günstigste Ersatzmittel zu sein. Die vorliegende Untersuchung soll die Frage klären, ob sich im Verlaufe der Lyophilisierung Strukturveränderungen innerhalb des Faserwerkes des Corpus vitreum ergeben.

Methode

Augen frisch geschlachteter Kälber wurden im Bereich des Äquators aufgeschnitten und das Glaskörpergewebe freipräpariert. Das entnommene gallertige Gewebe wurde zum Teil sofort in isotonischer, gepufferter OsO_4-Lösung fixiert, zentrifugiert und auf Netzblenden getropft oder nach dem Auftropfen des frischen Gewebes auf den Objektträger mit OsO_4-Dämpfen fixiert. Die übrigen Teile des Glaskörpers wurden in einem Aceton-CO_2-Gemisch (—25°C bis —30°C) für 30 min eingefroren. Die Gefriertrocknung erfolgte in einer Leibold-Anlage für 36 Std bei einem Vakuum von 10^{-2} Torr. (Die Arbeiten wurden in der zentralen Gewebebank der Charité — Leiter: Dr. H. A. Hackenseliner — am Pathologischen Institut der Humboldt-Universität Berlin durchgeführt.) Nach der Rehydratisierung mit Aqua dest. wurde das Gewebe in gleicher Weise wie das frisch entnommene behandelt. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden mit einem elektrostatischen Mikroskop Typ D_2 der Firma VEB Carl Zeiss, Jena, bei einer Strahlspannung von 45—50 kV hergestellt. Originalvergrößerung 7200:1 und 12800:1; lichtoptische Nachvergrößerungen.

Ergebnisse

Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Aufbau des Glaskörpers sind in den letzten 10 Jahren von Schwarz (1951), Matoltsy (1953), Wolf (1953), Sugiura (1955), Gross, Matoltsy und Cohen (1955) und Koch (1957) durchgeführt worden. Danach wurden

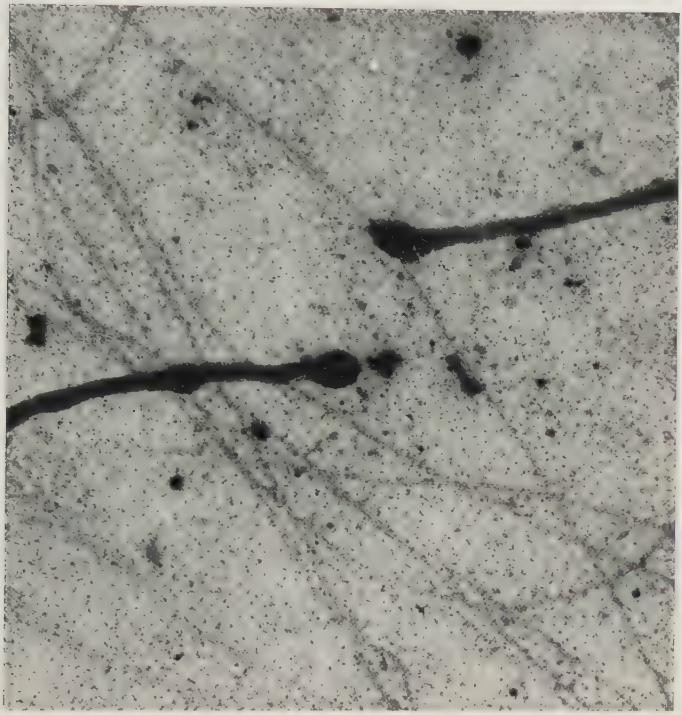


Abb. 1. Frischer Glaskörper: Feines Netzwerk aus Fibrillen mit osmiophilen Randzonen und osmiophobem Innenbereich. In Bildmitte zerrissene kollagene Faser mit kolbig aufgetriebenen Enden. Feingranuläre Grundsubstanz. Aufnahme Nr. D 222. Ges. Vergr. 14400 ×

drei unterschiedliche Fibrillenarten ermittelt, einmal wechselnd lange, scheinbar glatte, nicht verästelte Fibrillen von einer Breite von 200 A, zum anderen etwa gleichbreite, gleichfalls unverästelte Fibrillen mit einer Querstreifungsperiode von 500—850 A und außerdem selten typische Kollagenfasern. Hauptbestandteil dieser Fibrillen und Fasern des Glaskörpers ist das Vitrosin, das in seiner Eiweißzusammensetzung dem Kollagen gleicht.

Unsere Befunde bestätigen die oben dargestellten Ergebnisse. Auch wir konnten die drei Fibrillenarten im frischen Glaskörper beobachten, wobei die Fibrillen ohne Querstreifung am häufigsten sind. Sie sind im

allgemeinen aus drei Schichten aufgebaut, den beiden osmiophilen Randzonen und einer osmiophoben Zwischenschicht, und bilden ein lockeres Netzwerk. Dazwischen liegen einzelne Kollagenfasern (Abb. 1).

Der rehydratisierte Glaskörper zeigt grundsätzlich den gleichen Faseraufbau wie das frische Gewebe (Abb. 2). Nur vereinzelt scheinen

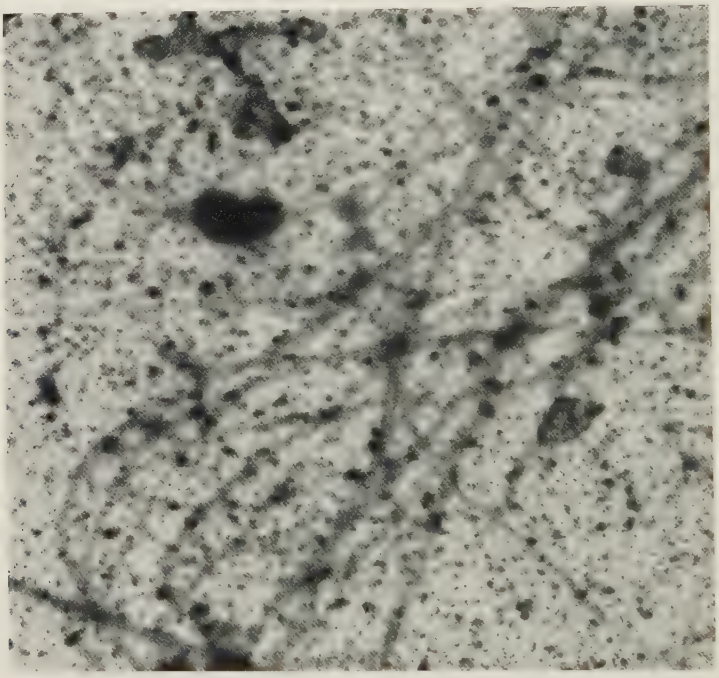


Abb. 2. Lyophilisierter Glaskörper: Grundsätzlich gleichartiges Fibrillen-Netzwerk wie im frischen Glaskörper. Etwas verbreiterte Fibrillen. Grobgranuläre Niederschläge. Aufnahme Nr. D. 3087. Ges. Vergr. 14400 ×

die Fasern durch die Anlagerung amorpher, grobgranulärer Bestandteile in ihrem Gesamtverlauf etwas verdickt. Unterschiede zwischen zentralen und peripheren Glaskörperanteilen ließen sich mit der angeführten Methode nicht ermitteln.

Die Befunde weisen darauf hin, daß es während der Lyophilisierung und der nachfolgenden Rehydratisierung zu keinen submikroskopisch feststellbaren Strukturveränderungen des Corpus vitreum in Form von Auflösungen oder Zerstörungen der Fibrillen kommt. Im Zusammenhang mit den ebenfalls unveränderten chemischen und physikalischen Eigenschaften des Glaskörpergewebes muß der Methode der Implantation lyophilisierten Gewebes vor allen anderen Ersatzmitteln der Vorzug gegeben werden.

Zusammenfassung

Untersuchungen am lyophilisierten Glaskörper des Kalbsauges im Elektronenmikroskop haben keine Strukturveränderungen ergeben, so daß in Übereinstimmung mit den gleichfalls unveränderten chemischen und physikalischen Eigenschaften die Methode der Implantation lyophilisierten Glaskörpergewebes in Notfällen theoretisch als die günstigste erscheint.

Literatur

Gross, J., A. G. Matoltsy and C. Cohen: Vitrosin: A member of the collagen class. J. biopys. biochem. Cytol. **1**, 215—220 (1955).

Koch, C.: Elektronen- und phasenkontrastmikroskopische Untersuchungen am Wirbeltierauge. Zbl. ges. Ophthal. **72**, 1—10 (1957).

Matoltsy, A. G.: Analysis of the ultrastructure of vitrosin fibers on the basis of polarization optical method. Biochim. biophys. Acta **11**, 326—328 (1953).

Schwarz, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Glaskörperstrukturen im Rinderauge. Z. Zellforsch. **36**, 45—61 (1951).

Sugiura, S.: Electron microscopic studies of vitreous body. J. electr. micr. **3**, 38 (1955).

Wolf, I.: Die elektronenmikroskopische Struktur des Glaskörpergewebes. Čsl. Mon. **1**, 181—201 (1953).

Doz. Dr. med. habil. Heinz David, Pathologisches Institut der Charité Abteilung für Elektronenmikroskopie, Berlin N 4, Schumannstr. 20—21

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 244—266 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. H. Harms)

Führungsbewegungen amblyopischer Augen

I. Mitteilung

Zur Physiologie der Führungsbewegungen*

Von

G. Mackensen, G. K. von Noorden**, A. Rommel und W. Vogels

Mit 18 Textabbildungen

Amblyopische Augen sind im allgemeinen nicht in der Lage, in gleicher Weise ruhig zu fixieren wie vollsichtige Augen. Wir finden vielmehr eine gesteigerte *Fixationsunruhe* von verschiedener Ausprägung. Dabei kann es sich um ungerichtete oder gerichtete (nystagmische) Ruckfolgen handeln. Auch die Untersuchungen von *Blickbewegungen* amblyopischer Augen ergab charakteristische Störungen des Bewegungsablaufes (Mackensen, v. Noorden u. Burian). Da diese motorischen Fehlleistungen nur auftreten, wenn das schwachsichtige Auge den Blick führt, während sie bei Blickführung durch das vollsichtige Auge nicht zu beobachten sind, muß ihre Ursache mit großer Wahrscheinlichkeit in der Funktionsminderung des amblyopischen Auges gesucht werden.

Nach diesen Befunden lag es nahe, auch die *Führungsbewegungen* bei Amblyopie zu untersuchen. So bezeichnen wir jene gleitenden Bewegungen, mit denen die Augen einem bewegten — führenden — Objekt folgen. Sie bewegen sich dann etwa in der Geschwindigkeit dieses Objektes. Nach allgemeiner Auffassung hat diese Form von Augenbewegungen zur Voraussetzung, daß die Blicklinie mit Hilfe des Fixationsmechanismus an das führende Objekt geheftet wird. Demnach müßte es sich um eine Sonderform der Fixation handeln.

Um eine Fixationseinstellung einhalten zu können, sind ständig feine korrigierende Ruckbewegungen erforderlich (McAllister, Adler u. Fliegelman, Barlow, Ditchburn u. Ginsborg, Dodge, Drischel u. Lange, Ginsborg, Koch, Lord u. Wright, Marx u. Trendelenburg, Öhrwall, Radcliff u. Riggs, Schlaak, Sundberg, Verweij). Diese Rucke verhindern außerdem eine zu rasche Lokaladaptation (Dodge, Riggs u. Mitarb.). Ein reflexähnlicher Mechanismus regelt die Fixationseinstellung automatisch (Marx u. Trendelenburg, Öhrwall, Gertz). Kestenbaum prägte den anschaulichen Begriff vom

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

** Department of Ophthalmology, State University of Iowa, Iowa City, U.S.A. (U.S. Public Health Service, Traineeship Nr. BT-568).

„*Einschnappmechanismus*" der Fixation. Neuerdings wird die Fixation nach den Grundsätzen der Regeltechnik erklärt (Ditchburn u. Ginsborg, Drischel, Lord u. Wright, Ludvigh, Westheimer).

Kommen die Führungsbewegungen nun etwa dadurch zustande, daß die Augenstellung ständig mit Hilfe des Fixationsmechanismus der Objektbewegung angepaßt wird?

Handelt es sich bei den Führungsbewegungen um echte gleitende Deviationen oder um eine Folge feinster Fixationsrucke, die ausschließlich oder vorzugsweise nach dem führenden Objekt ausgerichtet sind?

Diese Fragen drängen sich auf, da die Bedeutung des Fixationsmechanismus für die Auslösung von Führungsbewegungen in der Literatur so sehr hervorgehoben wird. Auf einige Ergänzungen zum Problem der Lenkung gleitender Augenbewegungen, die sich aus unseren Untersuchungen ergeben, werden wir im letzten Abschnitt dieser Mitteilung: Über das Wesen der Führungsbewegungen, eingehen. Jedenfalls stellt die Fixation eines bewegten Objektes besondere Anforderungen. Daher war von vornherein zu erwarten, daß sich die motorische Unsicherheit eines amblyopischen Auges bei Führungsbewegungen besonders deutlich zeigen würde. Vor allem war auch zu erwarten, daß durch Variation der Führungsgeschwindigkeit eine abstufbare Erschwerung der Fixationsbedingungen möglich ist.

Studieren wir die *Literatur über Führungsbewegungen*, so finden wir bei Cords einen ausführlichen historischen Überblick. Unsere bisherigen Kenntnisse der Physiologie sind mit den Namen Bárány, Cords, Dodge, Dohlman, Gertz, Hering, Kestenbaum, v. Kries u. Öhrwall verbunden. In neuerer Zeit kamen Arbeiten von Westheimer, Drischel u. Sünderhauf hinzu[1]. Die Pathologie der Führungsbewegungen ist von Cords bei zentralnervösen Störungen, vornehmlich bei solchen der optisch-motorischen Bahn, studiert worden.

Zur Physiologie der Führungsbewegungen

Als Basis für eine Beurteilung pathologischer Befunde bei der Amblyopie waren Untersuchungen an gesunden Personen — bei Kindern und Erwachsenen — erforderlich. Über diese physiologischen Untersuchungen soll in der I. Mitteilung berichtet werden. Die II. Mitteilung wird die pathologischen Befunde enthalten.

1. Methodik

Als *Führungsobjekt* dient ein kreisrunder, von einem Schoberschen Lichtpunktwerfer (Firma J.D. Möller) projizierter Lichtfleck von 30 Winkelminuten Größe (Abb. 1). Im Projektor wird das rote Farbfilter eingeschaltet. Das Prüfobjekt ist auch für hochgradig schwachsichtige Augen beträchtlich überschwellig. Als

[1] Die Arbeit von Trincker u. Mitarb. Kybernetik **1**, 21—28 (1961) erschien erst nach Abschluß dieser Arbeit.

Projektionsfläche wird eine Halbkugel von 160 cm Radius benutzt, die für die Untersuchungen bei Helladaptation mit einer Leuchtdichte von 5,0 asb gleichmäßig ausgeleuchtet ist. Die nur bei pathologischen Fällen ausgeführten Untersuchungen des dunkeladaptierten Auges werden bei völlig abgeschalteter Kugelbeleuchtung (Umfeld 0 asb) vorgenommen.

Der Projektor für das Führungsobjekt ist in der Vertikalachse der Halbkugel an einer gut gelagerten senkrechten Achse so aufgehängt, daß er über eine Exzenterscheibe und eine Pleuelstange sinusförmig pendelnd hin- und herbewegt werden kann. Das projizierte Führungsobjekt beschreibt dabei in der Höhe des horizontalen Netzhautmeridians sinusförmige Bewegungen über einen Kreisbogenabschnitt von 30°. Der Antrieb erfolgt von einem gleichmäßig laufenden Motor

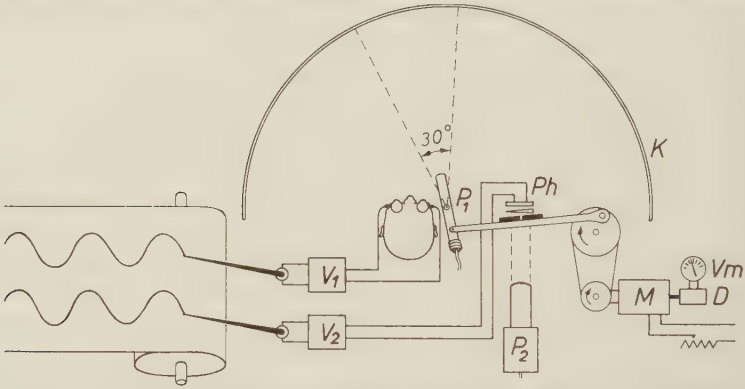


Abb. 1. Untersuchungsvorrichtung zur Auslösung und Registrierung von Führungsbewegungen. P_1 Projektor für das Führungsobjekt; K Kugelfläche als Projektionsebene; M Motor zum Antrieb des Projektors mit Exzenterscheibe und Pleuelstange; D Dynamo mit Vm Voltmeter; P_2 Projektor, in dessen Strahlengang eine Schlitzblende von der Pleuelstange vor einem Ph Photoelement mit Keilblende hin- und herbewegt wird; V_1 Verstärker mit Schreibsystem für Oculographie; V_2 Verstärker mit Schreibsystem zur Registrierung der Führungsgeschwindigkeit. Nähere Erläuterung s. Text

mit Schneckengetriebeuntersetzung. Die Umlaufgeschwindigkeit des Motors wird mit einem Widerstand geregelt. Mit dieser Anordnung sind Objektbewegungen mit Führungsfrequenzen von 0.25 bis 1,6 Hz auszulösen. Dem entsprechen Maximalgeschwindigkeiten von 23 bis etwa 150° sec^{-1}. Die Einstellung der gewünschten Führungsfrequenz wird dadurch möglich, daß ein kleiner Gleichstrom-Präzisionsmotor als Dynamo geschaltet von dem antreibenden Motor in Umlauf gesetzt wird; die dabei erzeugte Dynamo-Klemmenspannung ist der Umlaufgeschwindigkeit direkt proportional. Nach einem entsprechend geeichten Voltmeter kann deshalb die gewünschte Führungsfrequenz bequem eingestellt werden.

Eine 2. Vorrichtung dient der genaueren *Kontrolle der Führungsgeschwindigkeit*, sie fixiert außerdem die Bahn des führenden Objektes in einer sinusförmigen Kurve auf dem Papierstreifen des Registriergerätes: Auf der Pleuelstange ist eine Blende mit einem vertikalen Schlitz befestigt, die den sinusförmigen Bewegungen der Stange entsprechend vor einem Photoelement hin und herbewegt wird. Zwischen der bewegten Schlitzblende und dem rechteckigen Photoelement befindet sich eine keilförmige Blende. Das Feld der Keilblende wird von dem Licht eines Projektors gleichmäßig beleuchtet. Aus diesem Lichtbündel blendet die bewegte Schlitzblende ein schmales Bündel aus, das auf der Keilblende hin- und herläuft. Auf diese Weise werden zu den Bewegungen des führenden Objektes synchrone sinusförmige Spannungsschwankungen des Photoelementes hervorgerufen, die einem Kanal des Registiergerätes (s. unten) zugeleitet werden.

Der Patient hat während der Untersuchung den Auftrag, dem führenden Objekt mit dem Blick so genau wie möglich zu folgen. Sein Kopf wird durch Kinn- und Stirnstütze fixiert.

Die *Registrierung der Führungsbewegungen* erfolgt mit einem Elektrencephalographen der Firma Fritz Schwarzer GmbH, München. Die elektrischen Eigenschaften des von uns benutzten Gerätes wurden in einer früheren Arbeit[1] ausführlich beschrieben. Das Frequenzdiagramm der von uns verwendeten Registriersysteme mit RC-Verstärkern läßt erkennen, daß wir bei einer Zeitkonstanten von 2,0 sec nur von sinusförmigen Führungsbewegungen von etwa 0,5 Hz aufwärts erwarten können, daß sie auch amplitudenrichtig aufgezeichnet werden. Da uns jedoch vor allem die Qualität der Führungsbewegungen interessiert, spielt die Amplitudenverzerrung bei langsameren Führungsfrequenzen nur eine untergeordnete Rolle. Die den Führungsbewegungen überlagerten Ruckbewegungen werden unverzerrt dargestellt.

Die *Ableitung der* die Augenbewegungen begleitenden *Potentialschwankungen* erfolgt mit Silber-Klebeelektroden dicht am äußeren Lidwinkel. Registriert wurde die Kurve der gemeinsamen horizontalen Bewegung beider Augen (binoculare, bipolare, bitemporale Ableitung) sowie gleichzeitig die Bewegung jedes Auges für sich (unoculare, unipolare Ableitung: Auge gegen Ohr).

2. Untersuchungsergebnisse

Mit der beschriebenen Versuchsanordnung sind 30 gesunde vollsichtige Kinder und 18 Erwachsene bei verschiedenen Führungsgeschwindigkeiten untersucht worden.

Die Kinder, bei denen die Führungsbewegungen nur binocular ausgelöst wurden, waren 5—15 Jahre alt. Bei den Erwachsenen, die monocular untersucht worden sind, handelt es sich um 20—25jährige Studenten.

Drischel, der mit einer anderen Anordnung Führungsbewegungen monocular und binocular untersuchte, fand dabei keine Unterschiede in der Bewegungsausführung. Auch wir fanden bei orientierenden Untersuchungen kein unterschiedliches Verhalten.

An 2 Beispielen soll demonstriert werden, wie die Führungsbewegungen normalsichtiger Personen bei verschiedenen Führungsfrequenzen ablaufen.

1. Versuchsperson v. N., G. (Abb. 2)

Führungsgeschwindigkeit Hz	
0,25 0,4 0,5 0,7	Die Augen führen sinusförmige Pendelbewegungen in der Frequenz des führenden Objektes aus. Den Deviationen sind jedoch feinste gerichtete und ungerichtete Rucke überlagert
0,8 1,0	Beginnende Verzerrung der sinusförmigen Kurve. Neben Bewegungsanteilen in der Geschwindigkeit des führenden Objektes treten auch solche in der Geschwindigkeit von Blickbewegungen auf
1,3	Nur wenige Deviationen zeigen noch sinusförmige Abläufe. Stattdessen treten unregelmäßige Blickbewegungen auf, mit denen — offensichtlich vergeblich — versucht wird, das führende Objekt einzuholen

[1] Mackensen, G.: Die Geschwindigkeit horizontaler Blickbewegungen, Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 47—64 (1958).

An den Anfang der Darstellung unserer Untersuchungsergebnisse wurde absichtlich eine durch überlagerte Rucke nur wenig gestörte Kurve gestellt. Derartig glatt laufen die Bewegungen nicht bei allen gesunden Versuchspersonen ab. Nach zunächst fast idealen gleitenden Bewegungen finden wir bei zunehmender Geschwindigkeitssteigerung bei etwa 0,8—1,0 Hz (Maximalgeschwindigkeit etwa 75—95° sec^{-1}) eine

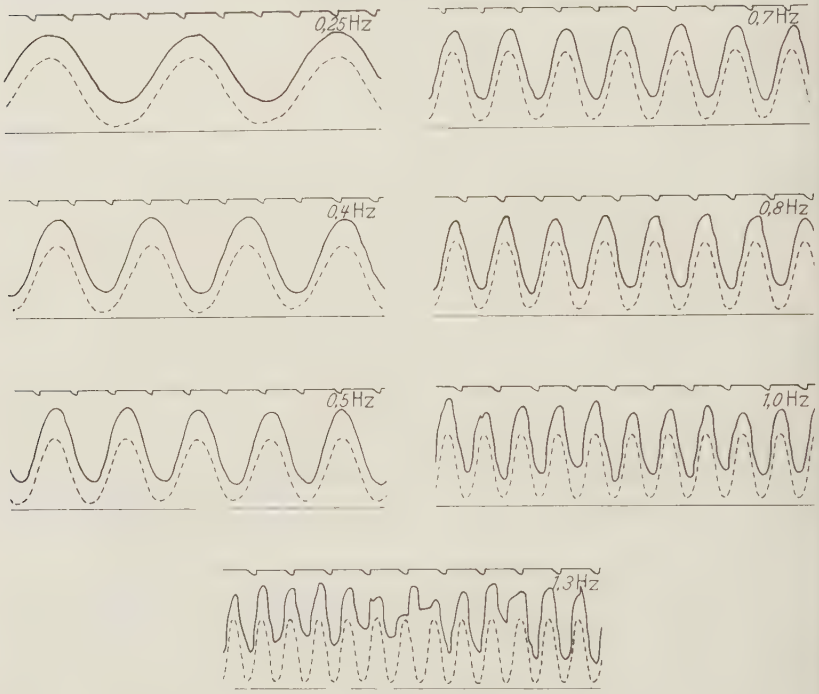


Abb. 2. Führungsbewegungen einer gesunden, vollsichtigen Versuchsperson bei zunehmenden Führungsgeschwindigkeiten. — Der ausgezogene obere Kurvenzug ist das bitemporal abgeleitete Elektrooculogramm, die untere, gestrichelte Kurve gibt die Führungsgeschwindigkeit wieder. Zeitschreibung (wie in allen Kurven) 1 sec. Auslenkung nach oben = Rechts-, nach unten = Linksbewegung. Besprechung der Kurven s. Text

kritische Frequenz mit deutlicher Verzerrung des sinusförmigen Bewegungsablaufes. Weitere Frequenzerhöhung führt zum *Zerfall* der Führungsbewegungen in unregelmäßige Blickbewegungen.

Die Kurven einer zweiten Versuchsperson sollen die Streuung des Verhaltens in einem Probekollektiv normaler Personen charakterisieren. Es wurde deshalb eine Versuchsperson ausgewählt, von der die Führungsbewegungen wesentlich unpräziser ausgeführt werden.

2. Versuchsperson K., A. (Abb. 3)

Führungsgeschwindigkeit Hz	
0,25	Die sinusförmige Kurve der Führungsbewegungen ist von gröberen gerichteten und ungerichteten Rucken überlagert
0,4	Bei ↙ erfolgt eine Blickbewegung, die offensichtlich dazu dient, einen größeren Positionsfehler auszugleichen
0,5	Stärkere Überlagerung mit zusätzlichen Rucken, bei ↖ wieder eine große Blickbewegung. Beginnende Kurvenabflachung an den Umkehrpunkten als erste Zeichen eines beginnenden Zerfalls *(kritische Frequenz)*
0,7	Zunehmende Verzerrung der sinusförmigen Kurve
0,8	Kombination von Führungs- und Blickbewegungen, fortschreitender Zerfall
1,0	Deutlicher *Zerfall* der Führungsbewegungen in Blickbewegungen

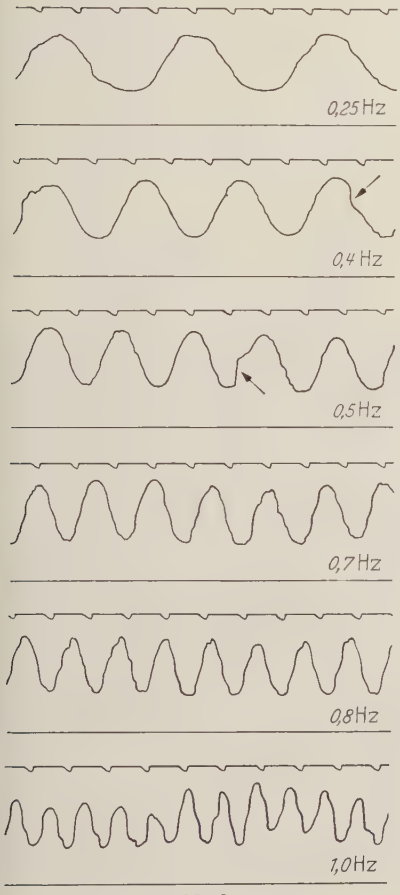


Abb. 3

Unsere Untersuchungen bestätigen die bereits von Dodge, Öhrwall, Cords und Westheimer mitgeteilte Beobachtung, daß ideale gleitende Führungsbewegungen praktisch nicht vorkommen. Sie sind fast immer von kleinenRuckbewegungen überlagert.

Ein Beispiel für besonders reine sinusförmige Abläufe zeigt Abb. 4. Die genaue Betrachtung dieser Kurvenstücke zeigt jedoch selbst hier feinste Unregelmäßigkeiten.

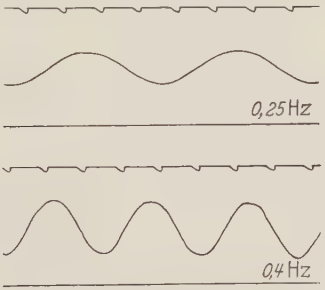


Abb. 4

Abb. 3. Führungsbewegungen einer gesunden, vollsichtigen Versuchsperson bei zunehmenden Führungsgeschwindigkeiten. Geringere Präzision in der Bewegungsführung als in Abb. 2. Weitere Erläuterungen s. Text

Abb. 4. Gleitende Führungsbewegungen ohne größere Rucke

Bei der Beurteilung der Kurven ist zu berücksichtigen, daß mit der elektrischen Registrierung nur Rucke von mindestens 1° erfaßt werden. Es ist demnach durchaus möglich, daß den Führungsbewegungen noch feinere Rucke in größerer Zahl aufgepfropft sind.

Die den Führungsbewegungen überlagerten Rucke liegen meistens nystagmusartig in der Führungsrichtung: gerichtete Rucke (Abb. 5a), gelegentlich handelt es sich auch um hin- und herspringende Ruckbewegungen: ungerichtete Rucke (Abb. 5b). Die Größe dieser Rucke ist verschieden. Sie können in der Kurve nur eben als zarte wellige Überlagerung angedeutet sein (Abb. 5a). In anderen Fällen erreichen sie

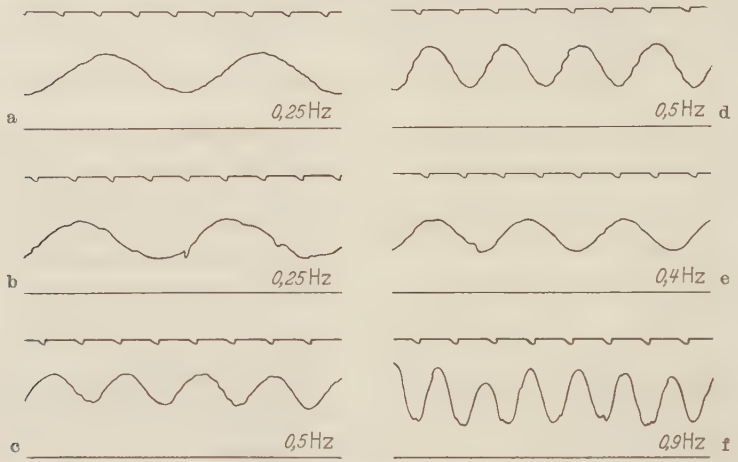


Abb. 5a—f. Beispiele für verschiedenartige Überlagerung der Führungsbewegungen mit Rucken. a Feine gerichtete Ruckfolgen. b Gerichtete und ungerichtete Rucke. c, d und e Gerichtete Rucke in einer Führungsrichtung. f Rucke an den Kurvenumkehrpunkten

die Größe von mehreren Winkelgraden und führen zu treppenähnlichen Kurvenbildern. Eine signifikante Änderung der Ruckgröße mit der Steigerung der Führungsgeschwindigkeit ist bis zur kritischen Frequenz nicht festzustellen.

Rechts- und Linksbewegungen können gleichartig von gerichteten Rucken überlagert sein (Abb. 5a). Die Überlagerung mit Rucken kann aber auch bevorzugt — zuweilen sogar ausschließlich — nur eine Bewegungsrichtung betreffen (Abb. 5c und d). Wechsel zwischen gleitenden Bewegungen und Überlagerung mit gerichteten Ruckfolgen wird häufig beobachtet (Abb. 5e). In einigen Kurven zeigen sich auffällige Rucke an den Kurvenumkehrpunkten (Abb. 5f).

Von einer *kritischen Frequenz* an, die mit individuellen Abweichungen zwischen 0,5 und 0,8 Hz (maximale Führungsgeschwindigkeiten von etwa 45—75° sec^{-1}) erreicht wird (s. Tabelle 1 und 2), finden sich zunehmend stärkere Abweichungen vom sinusförmigen Verlauf. Der

beginnende Zerfall der Führungsbewegungen kündigt sich durch geringere Präzision in der Verfolgung des führenden Objektes an. Die Augen verlieren den ständigen Kontakt mit dem leitenden Punkt und holen ihn deshalb mit einer korrigierenden — zuweilen überschießenden — Blickbewegung wieder ein (Abb. 6a und b). In anderen Fällen kombinieren sich Führungs- und Blickbewegungen zu eigentümlich wellenförmigen Verläufen. Charakteristisch für diese Art des beginnenden Zerfalls ist eine Abflachung und Verzerrung der Kurve an den Umkehrpunkten (Abb. 6c) sowie eine besondere Steilheit in der Mitte der Bewegungsstrecke.

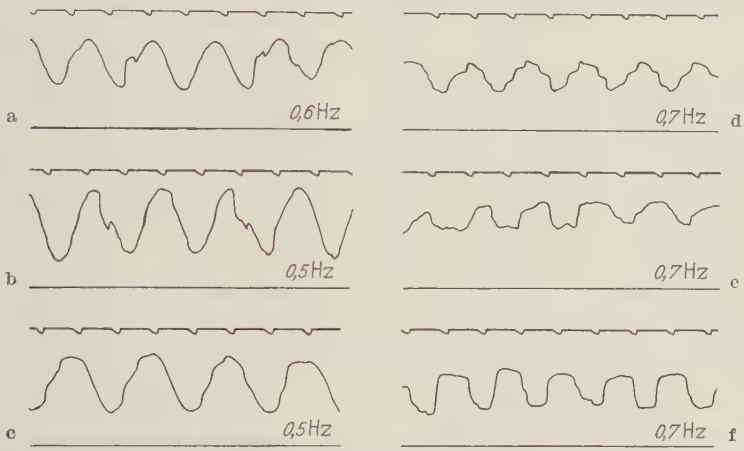


Abb. 6a—f. Zerfall der Führungsbewegungen in Blickbewegungen. a und b Verzerrung der sinusförmigen Bewegungskurven durch Blickbewegungen mit überschießendem Effekt. c Abflachung und Verzerrung der Kurve an den Umkehrpunkten. d Sakkadierung mit treppenförmigen Verläufen. e und f Übergang der Führungsbewegungen in Blickbewegungen

Deutliche Zeichen eines fortschreitenden Zerfalles der Führungsbewegungen sind treppenförmige Kurvenverläufe (Abb. 6d), wie sie allerdings nur selten bei höheren Führungsgeschwindigkeiten beobachtet werden.

Steigern wir die Führungsfrequenz noch weiter, dann holen die Augen das führende Objekt schließlich nur noch in den Bereichen der geringsten Objektgeschwindigkeit, an den Umkehrpunkten der Bewegung, ein. Wir bekommen immer ausgeprägter reine Blickbewegungen, denen als restlicher Führungsanteil ein gleitendes Verfolgen des Objektes bei der Bewegungsumkehr aufgesetzt sein kann: Zerfall der Führungsbewegungen (Abb. 6e und f). Häufig können die Augen dem führenden Objekt nicht mehr bis in die Endpositionen folgen, sie werden von dem schneller zurückkommenden Objekt schon vorher wieder umgelenkt. Die Amplitude der Kurve wird entsprechend kleiner (Abb. 2 und 3).

Tabelle 1

Vp.	Rechtes Auge		Linkes Auge	
	kritische Frequenz (Hz)	Zerfall (Hz)	kritische Frequenz (Hz)	Zerfall (Hz)
1	0,8	1,3	0,55	1,3
2	0,55	1,1	0,8	1,1
3	0,55	0,8	0,55	0,8
4	0,8	1,1	0,8	1,1
5	0,55	0,8	0,55	0,8
6	0,8	1,3	0,8	1,3
7	0,6	0,7	0,5	1,0
8	0,5	0,8	0,5	0,8
9	0,5	1,0	0,8	1,3
10	0,5	1,3	0,8	1,3
11	0,5	0,8	0,6	1,0
12	0,8	1,0	0,6	1,0
13	0,6	1,0	0,5	1,0
14	0,8	1,3	0,8	1,3
15	0,8	1,0	0,8	1,3
16	0,8	1,3	0,9	1,3
17	0,8	1,0	0,7	1,0
18	0,8	1,0	0,9	1,0
$M.\sim$	0,6—0,65	1,0	0,7	1,0

In Tabelle 1 ist für die Erwachsenen, in Tabelle 2 für die Kinder zusammengestellt worden, bei welchen Führungsfrequenzen die kritische Frequenz und bei welchen der Zerfall der Führungsbewegungen erreicht wird.

Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß die hier angegebenen Werte der kritischen Frequenz und der Zerfallsfrequenz nur für die verwendete Untersuchungsanordnung und für Bewegungen über 30 Winkelgrade zutreffen.

Fassen wir die in beiden Tabellen enthaltenen Ergebnisse zusammen, so zeigt sich folgendes:

1. Gesunde Erwachsene und Kinder können dem führenden Objekt unserer Untersuchungsanordnung bis zu Führungsfrequenzen von etwa 0,5 Hz (maximale Geschwindigkeit etwa $45^0\ sec^{-1}$) im ganzen gleitend folgen. Feinste gerichtete und ungerichtete Rucke sind dabei den Kurven fast stets überlagert. Bei 0,5—0,8 Hz (maximale Geschwindigkeit etwa $75^0\ sec^{-1}$) treten Störungen der Führungsbewegungen auf. In zunehmendem Maße werden sie durch Blickbewegungen ersetzt — kritische Frequenz. Den vollendeten Zerfall der Führungsbewegungen finden wir mit individuellen Unterschieden bei Frequenzen von 1,0 bis 1,3 Hz (maximale Geschwindigkeit etwa $95—120^0\ sec^{-1}$).

Tabelle 2. *Binocular ausgelöste Führungsbewegungen*

Vp.	Kritische Frequenz (Hz)	Zerfall (Hz)	Vp.	Kritische Frequenz (Hz)	Zerfall (Hz)
1	0,5	1,0	16	0,7	0,8
2	0,4	0,8	17	0,5	1,1
3	0,5	?	18	0,4	0,7
4	0,5	0,8	19	0,5	0,8
5	0,5	0,8	20	0,5	0,8
6	0,5	1,0	21	0,4	0,9
7	0,5	1,0	22	0,5	0,8
8	0,7	?	23	0,7	1,1
9	0,4	0,9	24	0,4	0,9
10	0,7	1,0	25	0,5	1,0
11	0,7	?	26	0,5	1,0
12	0,5	0,8	27	0,4	0,7
13	0,4	1,0	28	0,4	0,7
14	0,5	0,8	29	0,5	1,0
15	0,4	0,8	30	0,5	0,9
			$M.\sim$	0,5	0,9

Drischel u. Sünderhauf fanden eine Amplitudendiskrepanz zwischen der Winkelbewegung des führenden Objektes und der Augenbewegung. Bei langsamen Frequenzen war die Amplitude der Augenbewegungen

größer, bei höheren Führungsfrequenzen jedoch kleiner als die des Führungsobjektes. Die Amplitudenvergrößerung zeigt sich nach Sünderhauf am deutlichsten bei Deviationen über einen kleinen Führungsbereich (5°). Die Verkleinerung der Augenbewegungsamplitude mit zunehmender Führungsfrequenz war hingegen bei größeren Führungsamplituden (15—20°) deutlicher.

2. In der monocular geprüften Gruppe der Erwachsenen zeigte sich in fast allen Fällen eine weitgehende Übereinstimmung im Bewegungsablauf bei Blickführung durch das rechte und durch das linke Auge. Bei der Untersuchung des 2. Auges wurde keine Besserung des Bewegungsablaufes, also kein Übungseffekt, beobachtet.

3. Die Bewegungsabläufe der monocular untersuchten Erwachsenen und die der binocular untersuchten Kinder stimmen weitgehend überein.

4. Das Alter der Kinder hat keinen wesentlichen Einfluß auf die Präzision, mit der Führungsbewegungen ausgeführt werden. Den Kindern fällt es offensichtlich leichter, dem bewegten Objekt mit den Augen zu folgen als einen festen Punkt über längere Zeit ruhig zu fixieren oder zwischen 2 Punkten Blickbewegungen auszuführen.

3. Über das Wesen der Führungsbewegungen

Wenn wir unseren Blick von einem Objekt auf ein anderes richten, das im peripheren Gesichtsfeld die Aufmerksamkeit auf sich gezogen hat, so geschieht dies mit einer *Blickbewegung*. Der Ablauf dieser Bewegung wird in allen Einzelheiten vom zentralen Blickapparat bestimmt. Da während der Bewegung gewöhnlich keine optische Wahrnehmung erfolgt, kann eine etwa notwendige Korrektur erst nach dem Bewegungsablauf mit einer weiteren Blickbewegung vorgenommen werden. Die Geschwindigkeit des Bewegungsablaufes willkürlich zu verändern, ist nicht möglich (Mackensen). Es handelt sich also um eine weitgehend festgelegte Bewegungsschablone, nach der die Blicklinie so schnell wie möglich von einem Fixierpunkt auf den nächsten gelenkt wird.

Versuchen wir nun, unseren Blick nicht mit einem „Sprung", sondern ganz langsam, gleitend, von einem Fixierpunkt auf einen anderen zu bewegen, so mißlingt dies trotz aller Bemühungen. Auch bei völlig merkpunktfreier Umgebung, etwa im Dunkeln, bekommen wir keine gleitende Bewegung, sondern eine Reihe von mehr oder weniger groben Sakkaden (Abb. 7a). Diese Beobachtung wurde auch bereits von Hering, Landolt, Dodge u. Cords gemacht. Ohne ein führendes Objekt scheint demnach keine gleitende Augenbewegung möglich zu sein.

Auch der Versuch, in völliger Dunkelheit — ohne den Blick anziehende Fixierpunkte — die Augen langsam gleitend zu bewegen, gelingt nicht, wieder tritt eine grobe Ruckfolge auf (Abb. 7b). Selbst

die intensive Vorstellung eines gleitend bewegten Objektes ermöglicht keine langsame Augenbewegung.

Führen wir jedoch in völliger Dunkelheit die Hand langsam vor unseren Augen hin und her und bemühen wir uns, der nicht sichtbaren Hand mit den Augen zu folgen, so kommt eine synchron verlaufende Augenbewegung mit gleitendem Charakter zustande (Abb. 8a). Den langsamen Deviationen sind jedoch grobe Rucke überlagert. Eine weitere Glättung der Bewegung erzielen wir, wenn nicht nur eine Hand, sondern beide ausgestreckte Arme so bewegt werden, daß sich die Hände mit Druck berühren (Abb. 8b). Demnach wird in diesem Versuch über die Tiefensensibilität die Empfindung einer gleitenden Bewegung vermittelt. Sofort gelingt auch eine gleitende Augenbewegung, die der Bewegung des führenden, nicht sichtbaren Objektes, allerdings nur grob angepaßt ist. — Gertz erkannte als erster den Einfluß nichtvisueller Empfindungen auf die Auslösung gleitender Augenbewegungen. Er wies darauf hin, daß es auch möglich ist, durch akustische und taktile Bewegungswahrnehmungen die Augen gleitend zu führen.

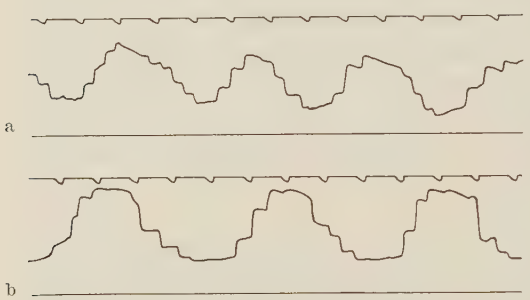


Abb. 7. a Versuch zwischen 2 Fixierpunkten gleitend hin und her zu sehen. b Versuch in völliger Dunkelheit die Augen gleitend zu bewegen

Abb. 8a u. b. Blickführung mit der eigenen im Dunkeln bewegten Hand, s. Text

Eine ideale *Führungsbewegung* ist jedoch nur möglich, wenn die Augen einem sichtbaren führenden Objekt folgen. — Was geschieht nun, wenn nach einiger Zeit der Blickführung das führende Objekt plötzlich verschwindet? Diese Frage hat bereits Westheimer beschäftigt. Ihre Beantwortung ist für die Aufklärung der senso-motorischen Regelung oder Steuerung[1] von Führungsbewegungen von großer Wichtig

[1] Im Sinne der Regeltechnik wird unter *Steuerung* die Beeinflussung eine Ablaufes ohne Kontrolle des Effektes durch das steuernde Organ verstanden. Von *Regelung* wird gesprochen, wenn mit dem Ablauf Rückmeldungen von Meßwerten verbunden sind, die den Effekt mit dem „Sollwert" vergleichen und etwa notwendige Korrekturen einleiten.

keit. Einige Versuche, bei denen das führende Objekt plötzlich unsichtbar wurde, sind in Abb. 9 wiedergegeben worden. Wir sehen, daß die Bewegungen noch für etwa 1 sec fortgesetzt werden. Dabei beharren die Augen nicht etwa in der Geschwindigkeit, die gerade in dem Moment bestand, in dem der Führungspunkt ausgeschaltet wurde. Es wird vielmehr die sinusförmig pendelnde Bewegung in allen Einzelheiten, also selbst noch die Umkehr der Bewegungsrichtung fortgesetzt. Ganz entsprechende Befunde werden erhoben, wenn die Darbietung des projizierten Führungsobjektes mit einer elektrischen Schaltuhr für verschiedene

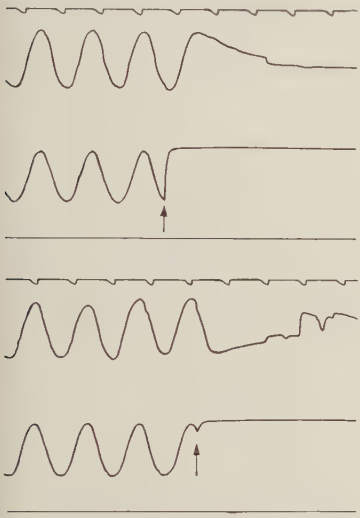


Abb. 9. Führungsbewegungen, Verhalten bei plötzlichem Ausschalten (↑) des Führungsreizes. Obere Kurve = EOG, untere Kurve = Registrierung der Bewegung des Führungsobjektes (s. Abb. 1)

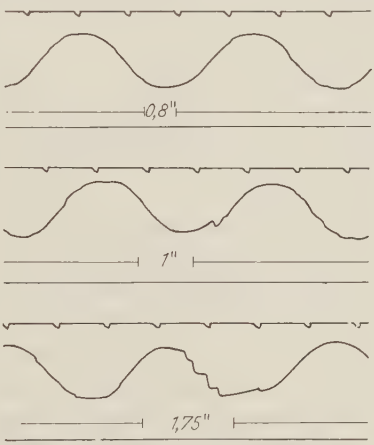


Abb. 10. Führungsbewegungen, Verhalten bei Unterbrechung der Führungsreize für verschiedene Zeitabschnitte durch elektrische Schaltuhr. Die Unterbrechungszeit ist als Lücke in der Linie unter der EOG-Kurve dargestellt

kurze Zeitabschnitte unterbrochen wird. Bei Unterbrechungen bis zu 1 sec läuft die Bewegung ungestört weiter und wird von dem erneut auftauchenden Führungspunkt am richtigen Ort übernommen (Abb. 10a). Dabei ist es gleichgültig, an welchem Punkt der Bewegungsphase unterbrochen wird. Unterbrechungen von mehr als 1 sec führen jedoch zum Zerfall der gleitenden Bewegung. Der wieder erscheinende Punkt muß durch Blickbewegungen eingeholt werden, damit die Augen wieder an das führende Objekt gehängt werden können (Abb. 10b und c).

Die über einige Zeit gleichartig ausgeführte Bewegung kann demnach bei plötzlicher Beendigung der Führung noch über einen gewissen Zeitraum fortlaufen. Sogar komplizierte Bewegungsabläufe, wie die Blickumkehr am Wendepunkt, werden automatisch fortgesetzt, wenn die Bewegung eingefahren war. Dodge sprach von „Gewohnheitsbewegungen", man sollte aber wohl besser von „Nachbewegungen" sprechen.

Diese „Nachbewegung" erinnert sehr an das Phänomen des optokinetischen Nachnystagmus (Mackensen). Derartige Beobachtungen, die mit denen von Westheimer völlig übereinstimmen, weisen bereits darauf hin, daß eine Führungsbewegung nicht nur das Ergebnis einer ständig korrigierenden Anpassung der Blickrichtung an das führende Objekt mit Hilfe des Fixationsmechanismus sein kann. Vom führenden Objekt und — möglicherweise von der bereits ausgeführten Bewegungsfolge — gehen auch nachklingende und die Bewegung nach Ausfall des führenden Reizes noch einige Zeit schablonenhaft unterhaltende motorische Impulse aus. Wahrscheinlich wirken diese gespeicherten Impulse nicht nur nach dem Ausschalten des Führungsobjektes, sondern schon während der geführten Bewegung im Sinne einer automatischen Bewegungsregulation.

Mit den hier wiedergegebenen Kurven wollen wir nur die Tatsache der nachklingenden Bewegungsimpulse belegen, soweit sie zur Erläuterung des Wesens der Führungsbewegungen notwendig sind. Eingehende Untersuchungen über die Mindestdauer einer initialen Bewegungsfolge, die zur Auslösung von „Nachbewegungen" erforderlich ist sowie über individuelle Unterschiede, stehen noch aus.

Bei der Beurteilung unserer Untersuchungsergebnisse über die Nachbewegungen sind wir uns darüber im klaren, daß wir nur eine Sonderform der Führungsbewegungen, die sinusförmig pendelnden Deviationen, geprüft haben. Es handelt sich um periodisch wiederkehrende Bewegungsabläufe, von denen man sich wohl vorstellen kann, daß sie in einer Anzahl von Perioden Engramme gebildet haben, nach denen die Bewegungen für einige Zeit weiterlaufen, wenn das führende Objekt abgeschaltet ist. Auch Blickbewegungen zeigen sinusähnliche Bewegungsabläufe (Mackensen). Deshalb ist es wahrscheinlich, daß der Bewegungsapparat Führungsbewegungen in der bevorzugten Sinusform besonders leicht und exakt ausführen kann. Normalerweise haben wir es weit häufiger mit aperiodischen, nicht sinusförmigen Objektbewegungen zu tun, denen der Blick folgen soll. Auf derartige Führungsbewegungen können die Ergebnisse unserer Untersuchungen nur mit Vorbehalt übertragen werden.

Ten Doesschate schaltete die Selbstregulation im Fixationsmechanismus dadurch aus, daß er im Drehpunkt des Auges eine Lichtquelle abbildete. Dabei kommt es zu einem undeutlichen Bild der Pupille. Dieses entoptische Phänomen ist von der Augenstellung unabhängig. Die „Fixation" bestimmter Strukturen dieses Bildes, die mit einer kleinen Seitendeviation eingeleitet wurde, führt zu spontanen Pendeldeviationen von geringer Frequenz und großer Amplitude. Ten Doesschate deutet sie als primitive rhythmische Bewegungsabläufe, die auftreten, wenn die optischen Regulationen ausgeschaltet werden. — Auch aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß sinusförmig pendelnde Bewegungen eine bevorzugte Sonderstellung einnehmen.

Für die Frage der Bewegungsregulation sind ferner Beobachtungen an Patienten mit einer *Ophthalmoplegia externa* eines Auges besonders

wichtig. Bieten wir dem unbeweglichen Auge bewegte Objekte dar, etwa den sinusförmig bewegten Lichtfleck unserer Versuchsanordnung, so treten am abgedeckten beweglichen Auge zur Führungsgeschwindigkeit synchrone Pendelbewegungen auf (Abb. 11).

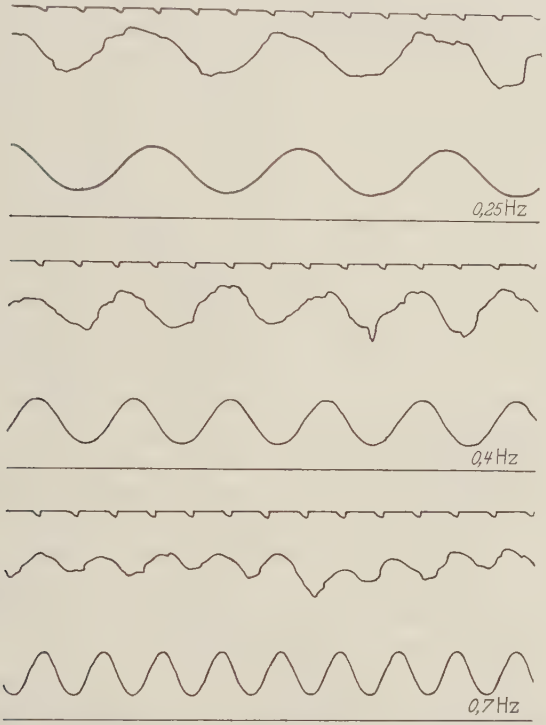


Abb. 11. Führungsbewegungen bei einem Patienten mit Ophthalmoplegia externa (Sch., V.). Auslösung mit der Untersuchungsanordnung Abb. 1 vom unbeweglichen Auge (Registrierung der Führungsfrequenz 0,25, 0,4, 0,7 Hz = untere Kurve), synchrone Pendelbewegungen des abgedeckten, frei beweglichen Auges = obere Kurve

Diese Beobachtungen zeigen, daß von einem Bild, das innerhalb bestimmter Geschwindigkeitsgrenzen über die Netzhaut verschoben wird, der Zwang zu einer Augenbewegung ausgeht. Die optokinetische Wirkung wird uns bei den Führungsbewegungen gewöhnlich nicht deutlich. Geht dieser Reiz von einem relativ kleinen Objekt aus, das sich allein in einer ruhig stehenden Umgebung bewegt und trifft dieser Reiz ein frei bewegliches Auge, so können wir ihm zwar folgen, lenken wir aber unsere Aufmerksamkeit auf ein anderes Sehding, so unterbleibt die Bewegung. Daß jedoch schon von einem einzelnen bewegten Lichtflecken ein Bewegungszwang ausgeht, ist mit diesen Beobachtungen bei Ophthalmoplegia externa zu belegen.

Die *langsame Phase des optokinetischen Nystagmus* wird von den meisten Autoren als eine besondere Form der Führungsbewegungen aufgefaßt. Sie kommt durch die optokinetische Wirkung eines bewegten Musters zustande, dem die Aufmerksamkeit allgemein zugewandt ist, ohne daß ein bestimmtes Detail des Musters herausgegriffen und fixiert wird. Die Augen werden in der Bewegungsrichtung des Musters abgelenkt und schnellen zurück. Die Untersuchungen von Ter Braak und Grüttner haben gezeigt, daß die Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase etwas hinter der des auslösenden Musters zurückbleibt.

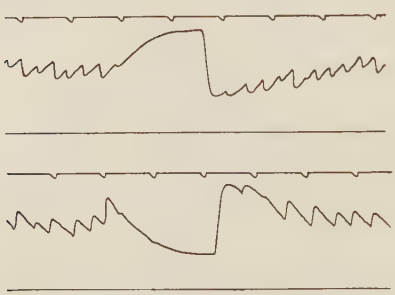


Abb. 12. Führungsbewegung durch ein die Aufmerksamkeit erregendes Objekt in einem Streifenmuster [Untersuchungsanordnung s. Mackensen, Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 155, 284 (1954)]

Grüttner sah in der damit verbundenen relativen Wanderung der Konturen auf der Netzhaut, der „relativen Streifengeschwindigkeit", den Antrieb für den optokinetischen Nystagmus. — Der Wechsel zwischen langsamen und raschen Bewegungen spielt sich beim optokinetischen Nystagmus in einem relativ kleinen Oscillationsbereich ab. Trägt das gleichförmige Streifenmuster aber plötzlich ein auffallendes, die Aufmerksamkeit und die Fixation auf sich ziehendes Objekt, so folgen ihm die Augen mit einer ausgiebigen Führungsbewegung (Abb. 12), die sich im Kurvenbild sehr deutlich aus den langsamen Nystagmusphasen heraushebt.

Bewegen wir das Muster nicht fortlaufend in einer Richtung, sondern in einem bestimmten Amplitudenbereich pendelnd hin und her, so bekommen wir statt des optokinetischen Nystagmus sinusförmige Pendelbewegungen, wie sie Goldmann bei seiner Methode der objektiven Sehschärfenbestimmung benutzt. Mit einer ähnlichen Anordnung, einem Schachbrettmuster ohne herausgehobenen Fixierpunkt, hat Drischel horizontale Führungsbewegungen für einen Exkursionsbereich von 6^0 untersucht. Er fand, daß bei Führungsfrequenzen unterhalb von 0,5 bis 0,8 Hz das Auge der führenden Bewegung etwas vorauseilt, während es bei höheren Führungsfrequenzen etwas nachhinkt. Diese Befunde stimmen trotz eines andersartigen Führungsobjektes mit denen von Sünderhauf überein. Auch v. Romberg, v. Holst und Doden berichten über derartige Phasenverschiebungen bei um die Blicklinie rotatorisch pendelnden optokinetischen Reizen. In unseren Kurven (s. Abb. 2) tritt nur das Zurückbleiben der Augen bei höheren Führungsfrequenzen hervor (bei unserer Anordnung bei 0,7—1,3 Hz). Ein Vorauseilen der Augen bei niedrigen Führungsfrequenzen ist aus unseren

Kurven nicht deutlich abzulesen. Möglicherweise spielen hier die unterschiedlichen Reizbedingungen eine Rolle.

Es ist leicht möglich, der optokinetischen Wirkung eines bewegten Punktes auszuweichen. Bei einem bewegten flächenhaften Muster ist dies schon wesentlich schwieriger. Der optokinetische Zwang nimmt mit der Größe des Reizfeldes zu. Eine weitgehende Minderung des optokinetischen Nystagmus ist aber dadurch möglich, daß wir unsere Aufmerksamkeit in eine andere Ebene — vor oder hinter das Reizmuster — verlegen. Eine fast vollständige Nystagmushemmung ergibt sich jedoch, wenn wir ein feststehendes Objekt vor dem optokinetischen Muster oder einen unbeweglichen, auf das Muster projizierten Punkt fixieren (Abb. 13). Darauf beruht bekanntlich die Methode der objektiven Sehschärfenbestimmung nach Ohm und v. Romberg. An dieser Hemmung ist die optokinetische Überwertigkeit eines Reizes im Netzhautzentrum gegenüber denen zu erkennen, die die Netzhautperipherie treffen.

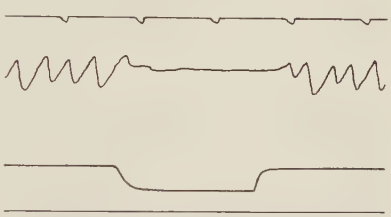


Abb. 13. Hemmung des optokinetischen Nystagmus durch eine projizierte ruhende Marke (Darbietungszeit = Auslenkung der unteren Kurve)

Bewegen wir statt eines zweidimensionalen Nystagmusmusters einen dreidimensionalen, nach der Tiefe gestaffelten Raum, so können wir damit unausweichliche optokinetische Zwangsbewegungen auslösen. Rieken beschrieb diese Augenbewegungen bei Personen, die sich und den hinter ihnen liegenden Raum über einen Spiegel sehen, der vor den Augen um eine Achse hin und her gedreht wird. Er nannte sie *Spiegelraumbewegungen*. Auch der Geübte kann sich dem Bewegungszwang bei einer derartigen Anordnung nicht entziehen. Die über den Spiegel gesehenen bewegten Konturen füllen nicht nur einen großen Teil des Gesichtsfeldes, sie liegen auch in verschiedener Tiefe. Deshalb kann die Aufmerksamkeit nicht auf eine optokinetisch unwirksame Ebene ausweichen.

Für die Auslösung und Registrierung der Spiegelraumbewegungen benutzen wir folgende Untersuchungsanordnung:

Ein Spiegel von 30 cm² Größe ist in etwa 15 cm Entfernung vor den Augen der Versuchsperson um eine vertikale Achse drehbar angebracht. Er kann über einen Exkursionsbereich von etwa 15° nach rechts und links aus seiner frontoparallelen Stellung über eine Exzenterscheibe und eine Pleuelstange pendelnd hin- und herbewegt werden. Der antreibende Elektromotor ist so regelbar, daß sich Bewegungen in einem Frequenzbereich von 0,25—1,75 Hz einstellen lassen. Ähnlich wie bei der Versuchsanordnung zum Auslösen der Führungsbewegungen können die Spiegelbewegungen mittels eines reflektierten spaltförmigen Lichtbündels, das über eine Keilblende vor einem Photoelement läuft, im Registriergerät mit der Kurve des Oculogramms aufgezeichnet werden.

Fixieren wir in dem bewegten Spiegelbild unsere Nasenspitze oder eine unserer Pupillen, so entstehen ideale gleitende Bewegungen. Von den Führungsbewegungen, die mit einem bewegten Punkt auf neutraler Fläche auszulösen sind, unterscheidet sich die *Spiegel-Führungsbewegung*

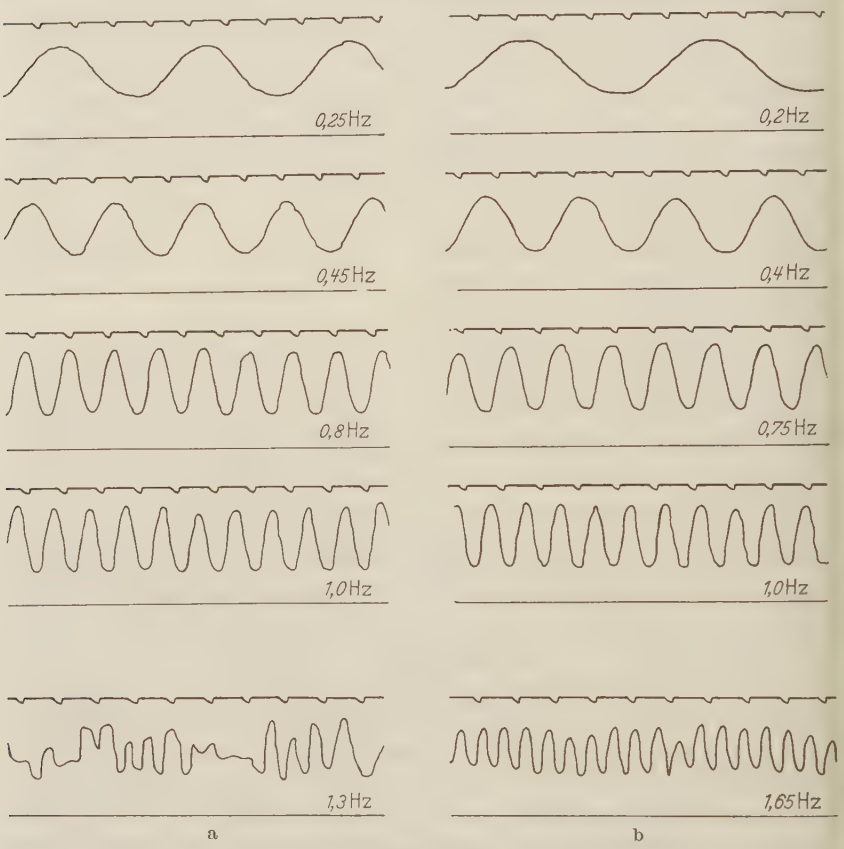


Abb. 14a u. b. Gegenüberstellung von Führungsbewegungen derselben Versuchsperson. a Bei Auslösung mit einem bewegten Punkt (s. Abb. 1). b Bei Auslösung mit einem fixierten Objekt im Spiegelraum. Die Spiegelraumbewegungen bleiben bis zu höheren Führungsfrequenzen gleitend

dadurch, daß sie bis zu höheren Führungsfrequenzen präzise und gleitend bleibt, bei denen sie bei Punktführung bereits zerfallen ist (Abb. 14). Dieser bemerkenswerte Unterschied ist wohl damit zu erklären, daß die gleichsinnig bewegten Objekte in der Umgebung des fixierten Punktes den Führungszwang verstärken, den Blick stärker leiten und so den Zerfall der Führungsbewegungen auch noch bei höheren Führungsfrequenzen verhindern.

Sehen wir aber in den bewegten Spiegel ohne ein bestimmtes Objekt zu fixieren, so ergibt sich ein Bewegungsablauf, der dem optokinetischen Nystagmus sehr ähnlich ist. Wir finden Ruckfolgen gegen die Bewegungsrichtung des Spiegels (Abb. 15). Mit der Spiegelumkehr ändert sich auch die Ruckrichtung.

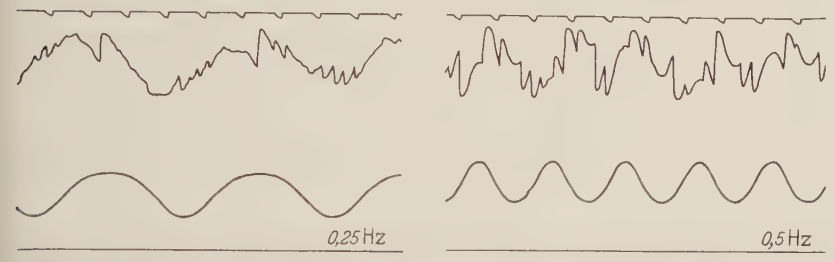


Abb. 15. Nystagmische Spiegelraumbewegungen ohne Fixation eines bestimmten Objektes

Obwohl der Zwangscharakter der Spiegelraumbewegungen sehr ausgeprägt ist, gelingt es auch hier durch Fixieren eines feststehenden Objektes vor dem bewegten Spiegel die Bewegungen zu hemmen (Abb. 16a) und durch angestrengte Konvergenz — ohne fixiertes Objekt — die Bewegungen weitgehend zu bremsen (Abb. 16b).

Auch bei Patienten mit einer Ophthalmoplegia externa läßt sich vom unbeweglichen Auge am beweglichen, aber abgedeckten Auge eine Spiegelraumbewegung auslösen (Abb. 17).

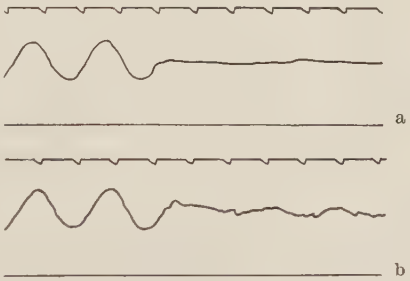


Abb. 16a u. b. Hemmung der Spiegelraumbewegung. a Durch Fixation eines Objektes vor dem Spiegel und b durch angestrengte Konvergenz

Bei der Fixation eines ruhenden Objektes bleibt die Blicklinie auch bei Kopfbewegungen an den Fixierpunkt geheftet. Bewegen wir den Kopf pendelnd hin und her, so bekommen wir den Führungsbewegungen sehr ähnliche gleitende Augenbewegungen (Abb. 18a). Bei dieser Art der Bewegungsauslösung, bei der optokinetische und vestibuläre Impulse zusammenwirken, werden gleitende Bewegungen gleicher Amplitude mit höheren Geschwindigkeiten erreicht als bei reiner optischer Blickführung. Die Versuchsperson, von der die Kurve der Abb. 18 stammt, erreicht bei rein optischer Führung die kritische Frequenz bei etwa 1,0 Hz, während unter dem optisch-vestibulären Einfluß gleitende Bewegungen noch bis zu Frequenzen von 1,8 Hz ausgeführt werden. Vestibuläre Impulse überwiegen zweifellos bei der Auslösung dieser

Bewegungsform. Dies zeigt sich eindrucksvoll daran, daß auch in völliger Dunkelheit pendelndes Kopfschütteln die gleichen gleitenden Bewegungen hervorruft wie bei gleichzeitigem Fixieren (Abb. 18b). Noch bei Bewegungsfrequenzen bis zu 2,0 Hz bleiben die Bewegungsabläufe

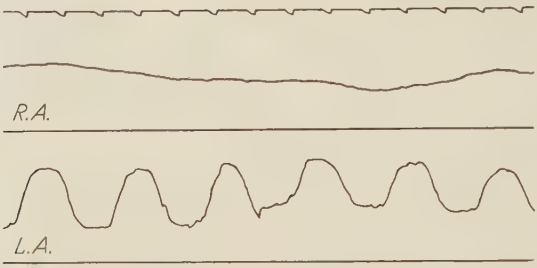


Abb. 17. Spiegelraumbewegung bei einem Patienten mit Ophthalmoplegia externa (V., M.). Auslösung vom unbeweglichen rechten Auge, synchrone Pendelbewegungen am abgedeckten beweglichen linken Auge. Unoculare Ableitungen, rechtes Auge obere, linkes Auge untere Kurve

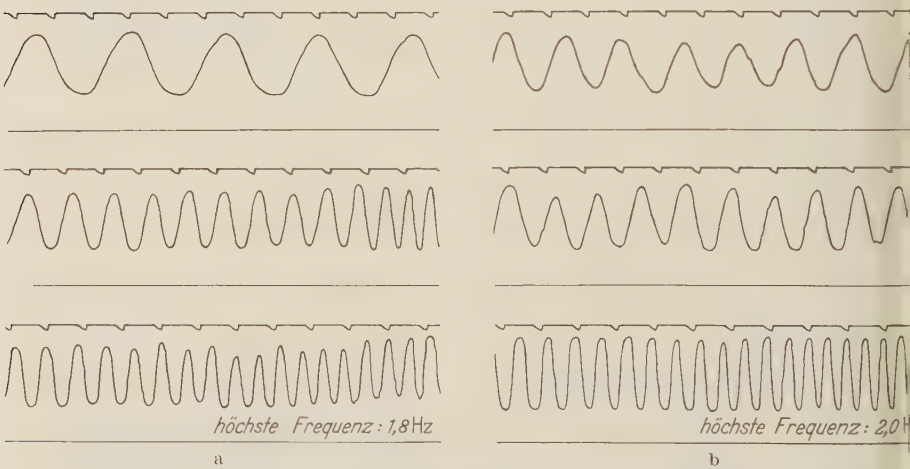


Abb. 18a u. b. Sinusförmige Pendelbewegungen der Augen bei horizontalen Pendelbewegungen des Kopfes und gleichzeitiger Fixation eines Objektes (a) und ohne Fixation im Dunkeln (b)

gleitend. Die Amplitude der Deviationen bleibt ebenso groß wie bei gleichzeitigem Fixieren eines Objektes.

Mit der hier wiedergegebenen Reihe von Versuchen wollten wir vor allem auf den reflexähnlichen optokinetischen Anteil in der Auslösung der Führungsbewegungen hinweisen. Die optokinetische Wirkung zeigt sich nur wenig bei einem einzelnen führenden Objekt auf neutraler Fläche, tritt dann bei einem Objekt in einem gleichartig bewegten zweidimensionalen Muster stärker hervor und wird schließlich bei einem bewegten

Objekt, das sich gleichsinnig mit einem nach der Tiefe gestaffelten Raum bewegt, zu einem unausweichlichen Zwang. Wenn wir unsere Aufmerksamkeit einem bestimmten Detail der bewegten Umwelt zuwenden, bekommen wir eine Führungsbewegung, mit der wir das Objekt durch das gesamte Blickfeld begleiten können. Ist jedoch unsere Aufmerksamkeit dem bewegten Sehraum nur allgemein — ohne ein spezielles Ziel zu haben — zugewendet, so tritt ein optokinetischer Nystagmus auf, bei dem die Blicklinie in einem umschriebenen Blickfeldbereich schwingt. Führungsbewegung, optokinetischer Nystagmus und Spiegelraumbewegung sind demnach reflexähnlich geregelte und gesteuerte Bewegungsabläufe, die der Ausrichtung der Augen auf bewegte Sehdinge und der optimalen optischen Erfassung der bewegten Umwelt dienen.

Wir kommen damit zu einer etwas anderen Vorstellung von der Lenkung der Führungsbewegungen als der, daß sie einfach durch eine feste Bindung der Blicklinie an das führende Sehding mit Hilfe des Fixationsmechanismus entstehen. Für den Fall, daß am langsam bewegten Führungsobjekt Einzelheiten genau beobachtet werden, mag dies zutreffen. Bei einem gleichbleibenden Objekt, das die Sehschärfe nicht ständig beansprucht, wie etwa einem Lichtflecken, können wir jedoch nicht ohne weiteres voraussetzen, daß es während der Führungsbewegungen stets foveal fixiert wird. Angaben von Drischel und Sünderhauf über Phasenverschiebungen sind bereits zitiert worden. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, daß beide Autoren optokinetisch stärker wirkende Führungsobjekte benutzten. Aber auch nach unseren Untersuchungen kann nicht angenommen werden, daß die Position der Blicklinie des geführten Auges und die Position des führenden Objektes immer streng übereinstimmen.

Drischel und Sünderhauf analysieren die Führungsbewegungen nach den Erkenntnissen der Regeltechnik. Drischel nimmt das Zusammenwirken eines Gleit- und eines Ruckreglers an. Sünderhauf hält ebenfalls das Zusammenwirken von 2 Regelkreisen für wahrscheinlich. Ein innerer Regelkreis, dessen Fühler in den Muskel- und Sehnenspindeln und dessen Zentrum im Augenmuskelkerngebiet angenommen wird, sorge für den reibungslosen Ablauf der eigentlichen Bewegung, während es Aufgabe eines äußeren Regelkreises mit der Netzhaut als zühler und einem Zentrum in der Sehrinde sei, die feine Korrektur herbeiFführen. Aufgabe und funktionelle Verknüpfung des äußeren Regelkreises sind demnach weitgehend mit den sog. psycho-optischen Reflexen (Hofmann) identisch. Die Vorstellung des Regelkreises befreit uns aus der Schwierigkeit, diesen über die Hirnrinde ablaufenden und im Gegensatz zu den sog. „echten" Reflexen nur unter Mitwirkung der Aufmerksamkeit funktionierenden psycho-optischen Reflexen eine Sonderstellung einräumen zu müssen.

Nicht ohne weiteres zu erklären mit den bisherigen Modellvorstellungen von der Regelung der Führungsbewegungen sind die Nachbewegungen. Wir müssen annehmen, daß zum gesamten komplizierten Apparat der Oculomotorik auch eine Einrichtung gehört, in der Impulse für besonders bevorzugte Bewegungsabläufe gespeichert werden können. Vor allem der über lange Zeit nachklingende optokinetische Nachnystagmus weist deutlich darauf hin. Diese gespeicherten motorischen Impulse lassen bei völliger Ausschaltung neuer optischer Reize — besonders in der Dunkelheit — Augenbewegungen schablonenhaft nach Art einer Programmsteuerung ablaufen. Daß diese Impulse auch sonst steuernd eingreifen, ist wahrscheinlich, obwohl derartige Einflüsse gewöhnlich nur schwer nachweisbar sind.

Von der Lenkung der Führungsbewegungen ergibt sich nach diesen Untersuchungen und Überlegungen folgendes Bild: Sie werden vom optokinetischen Reiz eines bewegten Objektes ausgelöst, dem die Aufmerksamkeit zugewandt ist. Der Fixationsmechanismus greift regelnd ein und zwar um so ausgeprägter, je intensiver Einzelheiten des führenden Objektes beobachtet werden. Schließlich können unter besonderen Bedingungen auch gespeicherte, nachklingende Bewegungsimpulse steuernd auf den Ablauf der Deviation Einfluß gewinnen.

Zusammenfassung

Es wird über Untersuchungen von sinusförmig pendelnden Führungsbewegungen bei gesunden Kindern und Erwachsenen berichtet. Ideal gleitende Bewegungen kommen kaum jemals vor. Den Deviationen sind mehr oder weniger starke Rucke überlagert. Bei zunehmender Führungsgeschwindigkeit wird eine kritische Frequenz (mit der hier verwendeten Anordnung bei etwa 0,5—0,7 Hz) erreicht, die sich durch beginnenden Zerfall der Führungsbewegungen zu erkennen gibt. Schließlich zerfallen die gleitenden Bewegungen in Blickbewegungen (bei etwa 0,9—1,0 Hz).

Führungsbewegungen dienen der optischen Erfassung bewegter Sehdinge. Sie werden vom optokinetischen Reiz ausgelöst und unterliegen dem regelnden Einfluß des Fixationsmechanismus sowie bei periodischen Bewegungsabläufen auch steuernden Einwirkungen von nachklingenden gespeicherten Bewegungsimpulsen.

Literatur

Adler, F. H.: Physiology of the eye, 2. Aufl. St. Louis: C. V. Mosby Comp. 1953.
—, u. M. Fliegelman: Influence of fixation on the visual acuity. A.M.A. Arch. Ophthal. **12**, 475—483 (1934).
Bárány, R.: Die Untersuchung der reflektorischen vestibulären und optischen Augenbewegungen und ihre Bedeutung für die topische Diagnostik der Augenmuskellähmungen. Münch. med. Wschr. **54**, 1072—1075, 1132—1135 (1907).

Barlow, H.B.: Eye movements during fixation. J. Physiol. (Lond.) **116**, 290—306 (1952).
Braak, J.W.G. ter: Untersuchungen über den optokinetischen Nystagmus. Arch. néerl. Physiol. **21**, 309—376 (1936).
Cords, R.: Über die Führungsbewegungen. 45. Tagg Dtsch. Ophthal. Ges., S. 91 bis 97, 1925.
— Optisch-motorisches Feld und optisch-motorische Bahn. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **117**, 58—113 (1926).
— Zur Pathologie der Führungsbewegungen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **123**, 173—218 (1930).
— Die Pathologie der Augenbewegungen. In F. Schieck u. A. Brückner, Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. 3, S. 491—651. Berlin: Springer 1930.
Doesschate, J. ten: A new form of physiological nystagmus. Ophthalmologica (Basel) **127**, 65—73 (1954).
Dodge, R.: Five types of eye movement in the horizontal meridian plane of the field of regard. Amer. J. Physiol. **8**, 307—329 (1903).
— An experimental study of visual fixation. Z. Psychol. **52**, 321 (1909).
Dohlman, J.: Physikalische und physiologische Studien zur Theorie des Nystagmus. Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. **5** (1925).
Drischel, H.: Über den fixationsregelnden Apparat des menschlichen Auges. Vortrag VDE-VDI-Tagg 1958. Beihefte zur Regelungstechnik (im Druck).
— Über den Frequenzgang der horizontalen Folgebewegungen des menschlichen Auges. Pflügers Arch. ges. Physiol. **268**, 34 (1958).
—, u. C. Lange: Über unwillkürliche Augapfelbewegungen bei einäugigem Fixieren. Pflügers Arch. ges. Physiol. **262**, 307—333 (1956).
Gertz, H.: Über die gleitende (langsame) Augenbewegung. Z. Sinnesphysiol. **49**, 29—58 (1914).
Ginsborg, B.L.: Small voluntary movements of the eye. Brit. J. Ophthal. **37**, 746—754 (1953).
Goldmann, H.: Objektive Sehschärfenbestimmung. Ophthalmologica (Basel) **105**, 240—252 (1943).
Grüttner, R.: Experimentelle Untersuchungen über den optokinetischen Nystagmus. Z. Sinnesphysiol. **68**, 1—48 (1939).
Hering, E.: Über Ermüdung und Erholung des Sehorgans. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **37**, 1—36 (1891).
Hofmann, F.B.: Die Lehre vom Raumsinn. In A. Graefe u. Th. Saemisch' Handbuch der Augenheilkunde, 2. Aufl., Bd. 3, Kap. 13, S. 667. Berlin: Springer 1925.
Kestenbaum, A.: Der latente Nystagmus und seine Beziehung zur Fixation. Z. Augenheilk. **45**, 97—104 (1921).
— Zum Fixationsnystagmus. Wien. Ophthal. Ges. 4.—6. VIII. 1921, S. 406—416. 1922.
— Zur Entwicklung der Augenbewegungen und des optokinetischen Nystagmus. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **124**, 113—127 (1930).
Koch, E.: Über die Geschwindigkeit der Augenbewegungen. Arch. Physiol. **13**, 196—253 (1908).
Kries, J. v.: Zit. nach R. Cords, Zur Pathologie der Führungsbewegungen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **123**, 173—218 (1930).
Landolt, E.: Beitrag zur Physiologie der Augenbewegungen. Festschrift zur Feier des 70. Geburtstages von H. v. Helmholtz, S. 65. Stuttgart 1891. Zit. nach R. Cords.
Lord, M., and W.D. Wright: Small voluntary flicking and following eye movements. Nature (Lond.) **163**, 803—804 (1949).

Ludvigh, E.: Control of ocular movements and visual interpretation of environment. A.M.A. Arch. Ophthal. **48**, 442—448 (1952).
Mackensen, G.: Das Fixationsverhalten amblyopischer Augen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 200—211 (1957).
— Blickbewegungen amblyopischer Augen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 212—232 (1957).
— Einfluß pleoptischer Behandlung auf die Blickbewegungen schwachsichtiger Augen. Klin. Mbl. Augenheilk. **131**, 640—650 (1957).
— Die Geschwindigkeit horizontaler Blickbewegungen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 47—64 (1958).
—, u. O. Wiegmann: Untersuchungen zur Physiologie des optokinetischen Nachnystagmus. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 497—509 (1959).
Marx, E.: Untersuchungen über Fixation unter verschiedenen Bedingungen. Z. Sinnesphysiol. **47**, 79—96 (1913).
—, u. W. Trendelenburg: Über die Genauigkeit der Einstellung des Auges beim Fixieren. Z. Sinnesphysiol. **45**, 87 (1911).
McAllister, Cl. N.: The fixation of points in the visual field. Psychol. Rev., Monogr. Suppl. **7**, 17 (1905).
Noorden, G.K. v., and H.M. Burian: An electro-ophthalmographic study of the behavior of the fixation of amblyopic eyes in light- and dar-adapted state: A preliminary report. Amer. J. Ophthal. **46**, 68—77 (1958).
Öhrwall, H.: Die Bewegungen des Auges während des Fixierens. Skand. Arch. Physiol. **27**, 304—314 (1912).
Ohm, J.: Entwicklung einer Methode objektiver Sehschärfenbestimmung auf der Grundlage des optokinetischen Nystagmus. Bücherei des Augenarztes, Heft 17. Stuttgart: Ferdinand Enke 1947.
Rieken, H.: Die Spiegelraumbewegung, eine neue Untersuchungsmethode auf der Grundlage eines „psycho-optischen" Reflexes. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **145**, 432—453 (1943).
Riggs, L.A., F. Ratcliff, J.C. Cornsweet and T.N. Cornsweet: The disappearance of steadely fixated visual test objects. J. opt. Soc. Amer. **43**, 495—501 (1953).
Romberg, G. v.: Zit. nach Weigelin, E. u. Mitarb. Die Beziehungen zwischen subjektiv bestimmter Sehschärfe und dem Ausfall der objektiven Prüfung am Gerät nach v. Romberg. Klin. Mbl. Augenheilk. **127**, 174—181 (1955).
—, E. v. Holst u. W. Doden: Über Zusammenhänge zwischen Wahrnehmung und objektivem Geschehen bei Wechselstromreizung des Vestibularapparates und optokinetischer Pendelreizung der Retina. Pflügers Arch. ges. Physiol. **254**, 98—106 (1951).
Schlaak, E.: Eine optisch-photoelektrische Methode zur Registrierung von Augenbewegungen. Untersuchungen über die Bewegungen der Augen beim Fixieren. Inaug.-Diss. Marburg 1943.
Sünderhauf, A.: Untersuchungen über die Regelung der Augenbewegungen. Klin. Mbl. Augenheilk. **136**, 837—852 (1960).
Sundberg, C.G.: Über die Blickbewegung und die Bedeutung des indirekten Sehens für das Blicken. Skand. Arch. Physiol. **35**, 1—50 (1917).
Verweij, A.: Particularités de l'acte de fixer un objet ou une méthode facile pour les observer objectivement. Arch. nèerl. Physiol. **3**, 76 (1918).
Westheimer, G.: Eye movement responses to a horizontally moving visual stimulus. A.M.A. Arch. Ophthal. **52**, 932—941 (1954).

Dozent Dr. G. Mackensen,
Universitäts-Augenklinik, Tübingen, Schleichstr. 12

Dr. Gunter K. von Noorden, M.S., Department of Ophthalmology,
State University of Iowa, Iowa City, Iowa, U.S.A.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 267—282 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. H. Harms)

Führungsbewegungen amblyopischer Augen

II. Mitteilung

Pathologische Befunde bei der Schielamblyopie*

Von

G. Mackensen, G. K. von Noorden** und U. Löhr

Mit 6 Textabbildungen

In der I. Mitteilung dieser Arbeit ist über die Untersuchungsvorrichtung und die physiologischen Grundlagen unserer Untersuchungen berichtet worden. Das Verhalten bei Blickführung mit einem schwachsichtigen Auge, über das jetzt berichtet werden soll, wurde an 30 Patienten mit Schielamblyopien verschiedenen Grades geprüft.

Das Lebensalter von 29 Patienten liegt zwischen 7 und 21 Jahren. Ein Patient ist 40 Jahre alt.

Amblyopien bei Anisometropie und organische Maculaschädigungen wurden in dieser Zusammenstellung nicht berücksichtigt. Die hierbei gewonnenen Untersuchungsergebnisse sollen später mitgeteilt und mit den Befunden bei Schielamblyopie verglichen werden.

I. Ergebnisse

Zur Einführung in die Besonderheiten des Ablaufes von Führungsbewegungen bei der Amblyopie seien 2 Beispiele demonstriert.

1. Pat. O., Ch., 15 Jahre (Abb. 1, in den Tabellen Pat. Nr. 2)
Strab. converg. oc. dextr. $\sphericalangle \sim 7^0$

Führungsgeschwindigkeit	
	L.A. zentrale Fixation, S.L. 1,25
0,25 Hz 0,4 Hz 0,5 Hz	Gleitende Bewegungen, denen vor allem bei den Linksdeviationen Linksrucke überlagert sind
0,7 Hz 0,8 Hz	Beginnender Zerfall der Führungsbewegungen — kritische Frequenz
	R.A. parafoveolare exzentr. Fixation, S.R. 0,4
0,25 Hz	Den gleitenden Bewegungen sind wesentlich stärkere Rucke überlagert, die vor allem als Rechtsrucke während der Rechtsdeviationen auftreten
0,4 Hz 0,5 Hz	Neben einer weiteren Vergröberung der Rucke beginnender Zerfall
0,7 Hz	Die Führungsbewegungen sind weitgehend durch Blickbewegungen ersetzt

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

** Department of Ophthalmology, State University of Iowa, Iowa City, U.S.A.
(U.S. Public Health Service, Traineeship Nr. BT-568).

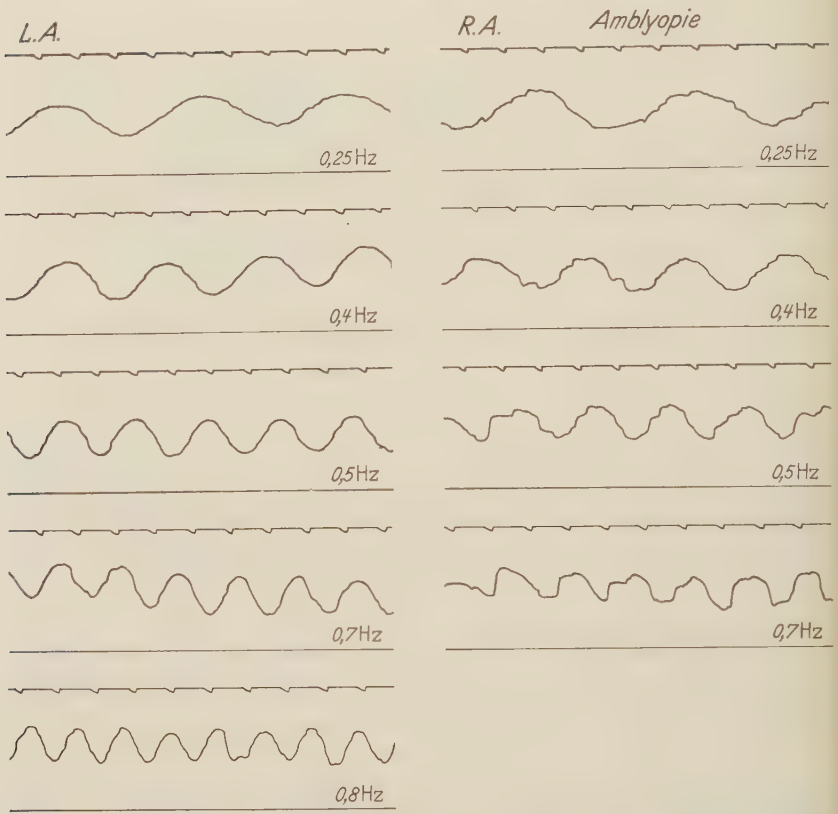


Abb. 1. Führungsbewegungen bei Auslösung vom vollsichtigen linken Auge (S.L. 1,25; zentrale Fixation) und vom schwachsichtigen rechten Auge (S.R. 0,4; parafoveolare exzentrische Fixation). Pat. O., Ch. — Alle Kurven wurden in bitemporaler Ableitung gewonnen. Zeitschreibung 1 sec. — Besprechung der Kurven s. Text

Noch ausgeprägtere Störungen zeigten sich beim folgenden Patienten:

2. Pat. R., G., 12 Jahre (Abb. 2, in den Tabellen Pat. Nr. 6)
Strab. converg. oc. sin. $\measuredangle \sim 8^0$

Führungsgeschwindigkeit

R.A. zentrale Fixation, S.R. 1,0

0,25 Hz, 0,4 Hz, 0,5 Hz: Gleitende Führungsbewegungen, denen nur feine Rucke — vor allem Rechtsrucke bei Rechtsbewegungen — überlagert sind

0,7 Hz, 0,8 Hz: Beginnender Zerfall der Führungsbewegungen

L.A. paramaculare exzentr. Fixation, S.L. 0,5

0,25 Hz: Überlagerung der Führungsbewegungen durch grobe Rucke in der Bewegungsrichtung

0,4 Hz, 0,5 Hz, 0,7 Hz: Die Führungsbewegungen werden in zunehmendem Maße durch unregelmäßige Blickbewegungen ersetzt (beginnender bis vollendeter Zerfall)

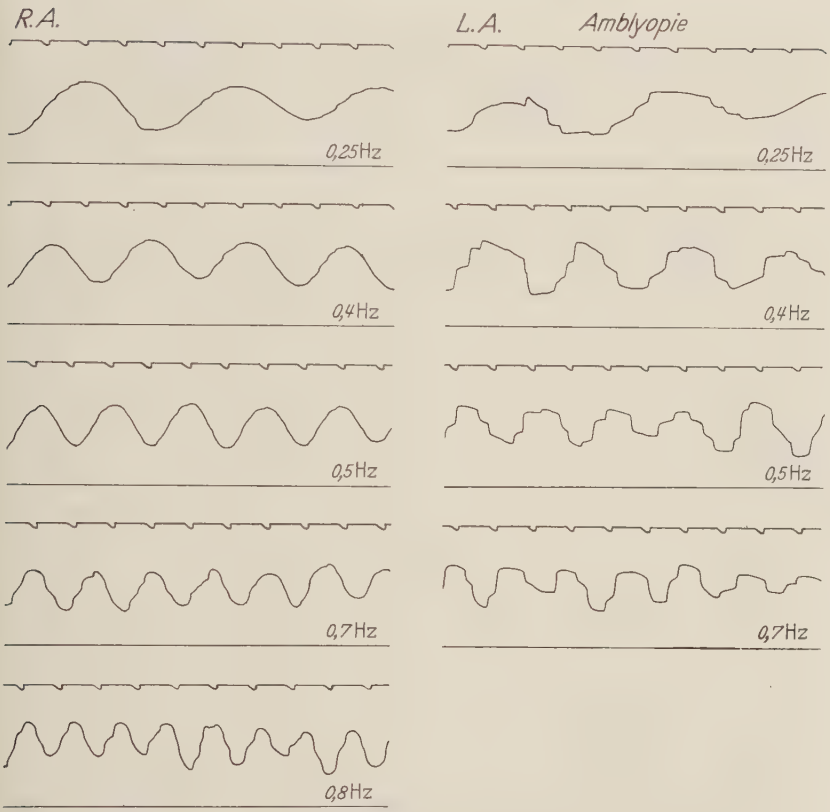


Abb. 2. Führungsbewegungen bei Auslösung vom vollsichtigen rechten Auge (S.R. 1,0; zentrale Fixation) und vom schwachsichtigen linken Auge (S.L. 0,5; paramaculare exzentrische Fixation). Pat. R., G. — Besprechung der Kurven s. Text

Die *motorische Unsicherheit* des amblyopischen Auges, die schon in den früheren Untersuchungen des Fixationsverhaltens und der Blickbewegungen hervortrat (Mackensen, v. Noorden u. Burian), zeigt sich — wie die beiden ausführlich dargestellten Beispiele erkennen lassen — in ganz ausgeprägter Weise auch bei den sinusförmig periodischen Führungsbewegungen. Wir finden eine stärkere Überlagerung mit ungerichteten und gerichteten Rucken, die kritische Frequenz wird schnell erreicht und häufig tritt schon bei niedrigen Führungsfrequenzen ein Zerfall der Führungsbewegungen in Blickrucke ein. Einen Überblick über die bei unseren Patienten erhobenen Befunde gibt Tabelle 1.

In der I. Mitteilung wurde dargestellt, daß auch physiologischerweise Führungsbewegungen fast niemals ideal gleitend ausgeführt werden, daß dem sinusförmigen Kurvenverlauf vielmehr gewöhnlich kleine gerichtete *Ruckbewegungen* überlagert sind. Diese Rucke sind bei der

Tabelle 1

Nr.	Vp.	Vollsichtiges Auge				Amblyopisches Auge			
			Visus	Rucküber-lagerung	kritische Frequenz (Hz)		Visus	Rucküber-lagerung	kritische Frequenz (Hz)
1	K., K.	L	1,0	+	0,5	R	0,5	+	0,5
2	O., Ch.	L	1,25	+	0,7	R	0,4	++	0,4
3	St., Gi.	L	1,0	(+)	0,7	R	0,1	+	0,4
4	St., Ge.	L	1,25	+	0,4—0,5	R	0,2	+++	0,4
5	F., S.	L	1,5	+	0,5	R	0,5	++	0,4
6	R., G.	R	1,0	+	0,7	L	0,5	+++	0,4
7	A., H.	L	1,0	+	0,7	R	0,6	+++	0,25—0,4
8	M., G.	R	1,25	+++	0,5	L	0,2	+++	0,4
9	K., Ch.	R	1,25	+++	0,4	L	0,2	+++	< 0,25
10	S., H.	R	1,0	+	0,7	L	0,05	keine Fb.	keine Fb.
11	B., W.	L	1,0	+	0,5	R	0,1	++	0,25—0,4
12	M., U.	R	1,25	+	0,7	L	0,1	+++	0,4
13	P., H.	L	1,0	+	0,7	R	0,1	++	0,5
14	K., M.	L	1,3	++	0,4—0,5	R	0,4	+++	0,5
15	S., U.	R	1,5	+	0,5	L	0,1	+++	0,25—0,4
16	H., H.	R	1,0	++	0,4	L	0,4	++	0,5
17	H., F.	L	1,0	+	0,4—0,5	R	0,5	+++	0,25—0,4
18	B., G.	R	1,0	++	0,5	L	0,1	+++	0,25
19	R., M.	R	1,0	(+)	0,7	L	0,3	+	0,5
20	Ze., E.	L	1,0	++	0,4	R	0,1	+++	0,25—0,4
21	Zi., E.	R	1,0	++	0,4	L	0,05	+++	< 0,25
22	S., H.	L	1,25	+	0,5	R	0,03	++	0,25
23	S., A.	R	1,0	+	0,4	L	0,05	++	0,25
24	E., I.	R	1,25	++	0,4	L	0,5	+++	0,25
25	S., U.	L	1,0	++	0,5	R	0,25	++	0,4
26	L., W.	L	1,25	+	0,5	R	0,1	+++	< 0,25
27	W., E.	R	1,25	+++	0,4	L	0,02	keine Fb.	keine Fb.
28	W., H.	L	1,0	+	0,5	R	0,1	+++	< 0,25
29	M., M.	R	1,0	++	0,4	L	0,15	+++	< 0,25
30	W., I.	R	1,25	+	0,5	L	0,05	keine Fb.	keine Fb.

Blickführung mit dem amblyopischen Auge ausgeprägter als bei der Führung durch das vollsichtige Auge. In Tabelle 1 ist die Ruckgröße durch folgende Symbole dargestellt worden (Abb. 3):

(+) — fast ideal gleitende Führungsbewegungen, nur von feinsten, im Kurvenbild gerade eben erkennbaren gerichteten oder ungerichteten Rucken überlagert

\+ — deutlich vorherrschender sinusförmiger Kurvenverlauf mit gerichteten oder ungerichteten Rucken

++ — erhebliche Störung der Sinuskurve durch Rucke

+++ — schwere Verformung der Sinuskurve durch grobe Rucke

keine Fb. — gleitende Führungsbewegungen kommen nicht zustande.

Die Angaben der Tabelle 1 in der Spalte „Rucküberlagerung" lassen ohne weiteres erkennen, daß beim amblyopischen Auge grobe Abweichungen vom gleitenden Kurvenverlauf die Regel sind. In den meisten Fällen ist die Differenz zwischen dem schwachsichtigen und dem vollsichtigen Auge sehr deutlich. Dabei ist jedoch bemerkenswert, daß auch

bei Blickführung mit dem gesunden Auge in der Gruppe unserer Patienten mit Schielamblyopie relativ häufig gröbere Rucke verzeichnet wurden. Aus diesem Grunde sind die Ergebnisse mit einer gleichgroßen Gruppe von Kindern und Jugendlichen verglichen worden, bei denen *beide* Augen gesund sind. Diese Gegenüberstellung findet sich in Tabelle 2.

In der Tabelle 2 zeigt sich nicht nur deutlich das Überwiegen grober Rucküberlagerungen bei den amblyopischen Augen, sondern auch bei Blickführung durch das gute Auge eine bemerkenswerte Häufung grober Rucke im Vergleich mit der Kontrollgruppe beidäugig Vollsichtiger.

Tabelle 2

Rucküberlagerung	Beide Augen vollsichtig	Schielamblyopie	
		gutes Auge	amblyopisches Auge
(+)	5	2	—
+	22	17	3
++	3	8	8
+++	—	3	16
keine Führungsbewegungen möglich	—	—	3
	30	30	30

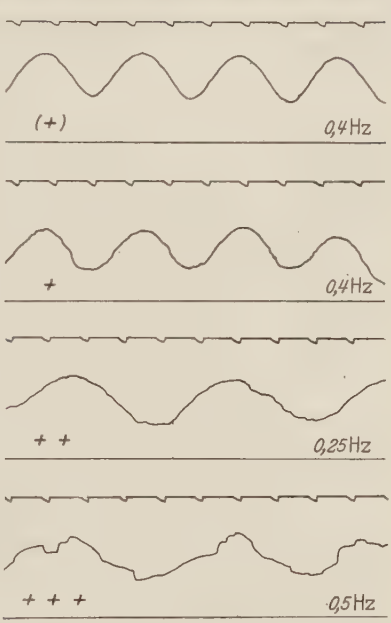


Abb. 3. Verschiedene Grade der Überlagerung von Führungsbewegungen mit Rucken — zur Erläuterung der in Tabelle 1 und 5 verwendeten Symbole

In der I. Mitteilung ist dargelegt worden, aus welchen Kurvenkriterien zu entnehmen ist, daß die gleitenden Führungsbewegungen in Blickbewegungen zerfallen. Da dieser Zerfall von der Frequenz abhängt, haben wir von der *kritischen Frequenz* gesprochen.

Es wird ohne weiteres verständlich sein, daß es schwieriger ist, den Bereich der kritischen Frequenz zu erfassen, wenn den Kurven schon von vornherein gröbere Rucke überlagert sind. Noch schwieriger ist es, den Frequenzbereich des vollendeten Zerfalles anzugeben. Wir haben uns in der Tabelle 1 deshalb auf die Angabe der kritischen Frequenz beschränkt.

Die Zusammenstellung der Tabelle 1 zeigt, daß die kritische Frequenz bei Blickführung durch das schwachsichtige Auge fast immer deutlich niedriger liegt als bei Blickführung durch das vollsichtige Auge. (Die einzigen Ausnahmen bilden die Fälle 14 und 16.)

Die kritische Frequenz wird bei Führungsbewegungen unter der Lenkung des vollsichtigen Auges trotz etwas stärkerer Rucküberlagerung zwischen 0,4 und

0,7 Hz, also etwa bei gleichen Frequenzen erreicht wie von beidäugig vollsichtigen, nichtschielenden Personen. Auch der vollständige Zerfall der Führungsbewegungen tritt dementsprechend bei amblyopischen Augen schon bei wesentlich geringeren Frequenzen auf als bei vollsichtigen Augen. In 3 Fällen war es nicht möglich, vom amblyopischen Auge Führungsbewegungen auszulösen.

Im Hinblick auf früher erhobene Befunde (Amann, von Noorden u. Burian), aus denen zu entnehmen war, daß sich die sensorische und motorische Funktion schwachsichtiger Augen zuweilen im Zustand der Dunkeladaptation verbessert, wurden die Führungsbewegungen unserer einseitig schwachsichtigen Patienten bei *Hell- und Dunkeladaptation* geprüft. Die Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt worden.

Tabelle 3

Vp.	Kritische Frequenz (Hz)					
	vollsichtiges Auge			amblyopisches Auge		
	Hell-adaptation	Dunkel-adaptation	Änderung	Hell-adaptation	Dunkel-adaptation	Änderung
1	0,5	0,4	—	0,5	0,5	=
2	0,7	0,7	=	0,4	0,4	=
3	0,7	0,5	—	0,4	0,4	=
4	0,4—0,5	0,4—0,5	=	0,4	0,4	=
5	0,5	0,8	+	0,4	0,4	=
6	0,7	0,7	=	0,4	0,4	=
7	0,7	0,7	=	0,25—0,4	0,4	(+)
8	0,5	0,5	=	0,4	0,4	=
9	0,4	0,4	=	< 0,25	< 0,25	=
10	0,7	0,7	=	keine Fb.	keine Fb.	=
11	0,5	0,4	—	0,25—0,4	0,25—0,4	=
12	0,7	0,7	=	0,4	0,4	=
13	0,7	0,7	=	0,5	0,5	=
14	0,4—0,5	0,5	(+)	0,5	0,5	=
15	0,5	0,4	—	0,25—0,4	< 0,25	—
16	0,4	0,5	+	0,5	0,5	=
17	0,4—0,5	0,5	(+)	0,25—0,4	0,4	(+)
18	0,5	0,4	—	0,25	< 0,25	—
19	0,7	0,5	—	0,5	0,7	+
20	0,4	0,4	=	0,25—0,4	?	?
21	0,4	0,4	=	< 0,25	0,25—0,4	(+)
22	0,5	0,5	=	0,25	< 0,25	—
23	0,4	0,5	+	0,25	0,25	=
24	0,4	0,4	=	0,25	0,25—0,4	(+)
25	0,5	0,4	—	0,4	0,4	=
26	0,5	0,4	—	< 0,25	< 0,25	=
27	0,4	0,4	=	keine Fb.	keine Fb.	=
28	0,5	0,4	—	< 0,25	< 0,25	=
29	0,4	0,4	=	< 0,25	< 0,25	=
30	0,5	0,4	—	keine Fb.	keine Fb.	=
			15 =			21 =
			10 —			3 —
			5 +			5 +

In den meisten Fällen wird demnach der beginnende Zerfall der Führungsbewegungen des hell- und dunkeladaptierten Auges bei der gleichen kritischen Frequenz (=) gefunden. Dies gilt für die vollsichtigen Augen ebenso wie für die schwachsichtigen. Eine Erhöhung der kritischen Frequenz, also eine Verbesserung der motorischen Leistung bei Dunkelanpassung (+) fanden wir bei 5 vollsichtigen und 5 amblyopischen Augen. Hingegen wurde eine Verschlechterung der motorischen Leistung (—) in der Dunkelheit bei 10 vollsichtigen, aber nur bei 3 schwachsichtigen Augen beobachtet.

Diese Untersuchungen bestätigen demnach, daß einige amblyopische Augen eine relative Verbesserung der motorischen Sicherheit im Zustand der Dunkelanpassung erfahren.

Um die *Abhängigkeit der Führungssicherheit von der Sehschärfe* zu studieren, wurde die Gruppe der untersuchten Patienten in der von Bangerter vorgeschlagenen Weise unterteilt:

hochgradige (Visus weniger als 0,1 bis 0,1),
mittelgradige (Visus 0,2 bis 0,4),
geringgradige Amblyopie (Visus 0,5 bis 0,8).

Bei Sehschärfenangaben in dieser Arbeit ist stets die mit Zahlen in Reihen gewonnene Sehschärfe gemeint.

Tabelle 4

Vp.	Helladaptation		Dunkeladaptation	
	kritische Frequenz (Hz)	Zerfall (Hz)	kritische Frequenz (Hz)	Zerfall (Hz)
	I. Hochgradige Amblyopie			
3	0,4	0,7	0,4	0,7
10	keine Fb.	keine Fb.	keine Fb.	keine Fb.
11	0,25—0,4	0,5	0,25—0,4	?
12	0,4	?	0,4	?
13	0,5	?	0,5	?
15	0,25—0,4	0,4	< 0,25	0,25
18	< 0,25	?	< 0,25	0,25
20	0,4	?	?	?
21	< 0,25	0,25	0,25—0,4	0,4
22	0,25	0,4	< 0,25	0,4—0.5
23	0,25	?	0,25	?
26	< 0,25	?	< 0,25	0,25
27	keine Fb.	keine Fb.	keine Fb.	keine Fb.
28	< 0,25	0,25	< 0,25	0,25
30	keine Fb.	keine Fb.	keine Fb.	keine Fb.
	II. Mittelgradige Amblyopie			
4	0,4	0,7	0,4	0,7
8	0,4	0,7	0,4	0,7
9	< 0,25	0,4	< 0,25	?
19	0,5	1,3	0,7	1,3
25	0,4	0,5	0,4	0,5
29	< 0,25	0,25	< 0,25	0,25
	III. Geringgradige Amblyopie			
1	0,5	1,0	0,5	1,0
2	0,4	0,7	0,4	?
5	0,4	0,7	0,4	0,8
6	0,4	?	0,4	?
7	0,25—0,4	0,4	0,4	?
14	0,5	0,8	0,5	0,8
16	0,5	?	0,5	0,9
17	0,25—0,4	0,4	0,25—0,4	?
24	0,25	0,5	0,25—0,4	0,5

Tabelle 4 zeigt, daß es bei den hochgradigen Amblyopien früher zum Zerfall der Führungsbewegungen kommt.

Bei den meisten Patienten mit hochgradiger Amblyopie treten selbst bei den langsamsten Führungsbewegungen, die mit unserer Anordnung ausgelöst werden können (Frequenz 0,25 Hz), schon deutliche Zerfallserscheinungen auf. Zwischen den Gruppen der mittel- und geringgradigen Amblyopien bestehen keine wesentlichen Unterschiede der motorischen Sicherheit.

Im ganzen zeigt sich — wie auch schon bei der Untersuchung des Fixationsverhaltens und der Fähigkeit, Blickbewegungen auszuführen (Mackensen, v. Noorden u. Burian) — eine Häufung schwerer motorischer Störungen bei den hochgradigen Amblyopien. Ausnahmen von dieser allgemeinen Regel kommen jedoch häufig vor.

Es war von besonderem Interesse, zu untersuchen, in welcher Beziehung die motorische Leistung zum *Fixationsort* und zur *Fixationsweise* steht. Zu diesem Zweck wurde bei 26 der Patienten, über die hier berichtet wird, die Fixation durch Serien von Fixationsphotos (etwa 10 Aufnahmen) geprüft. Bei allen Patienten wurde außerdem mit dem Sterntest im Visuskop nach Cüppers (Fa. Oculus) untersucht.

Die Fixationsphotographie, die erstmalig von Steiger u. Würth zur Prüfung und dokumentarischen Festlegung der Fixation empfohlen wurde, ist mit einer etwas anderen Anordnung auch von v. Noorden, Allen u. Burian angewandt worden. Sie läßt sich durch die Einfügung eines schattenwerfenden Fixationsobjektes in den Beleuchtungsstrahlengang auch mit der Zeiss-Funduskamera durchführen (Mackensen).

Tabelle 5

Vp.	Fixationsweise (PD)	Rucküberlagerung	Kritische Frequenz (Hz)
	I. Zentrale Fixation		
13	ruhig	++	0,5
14	ruhig	+++	0,5
16	ruhig	++	0,5
1	0—1/2	+	0,5
5	0—1/2	++	0,4
11	0—1/2	++	0,25—0,4
	II. Parafoveolare exzentrische Fixation		
24	ruhig	+++	0,25
2	0—1/2	++	0,4
8	0—1/2	+++	0,4
19	0—1/2	+	0,5
21	0—1/2	+++	< 0,25
25	0—1/2	++	0,4
17	nicht geprüft	+++	0,25—0,4
	III. Paramaculare exzentrische Fixation		
3	0—1/2	+	0,4
22	0—1/2	++	0,25
6	1/2—1	+++	0,4
18	1/2—1	+++	0,25
20	1/2—1	+++	0,25—0,4
9	> 1	+++	< 0,25
28	> 1	+++	< 0,25
12	nicht geprüft	+++	0,4
	IV. Periphere exzentrische Fixation		
10	1/2—1	keine Fb.	keine Fb.
29	1	+++	0,25
15	> 1	+++	0,25—0,4
23	> 1	++	0,25
26	> 1	+++	< 0,25
27	> 1	keine Fb.	keine Fb.
30	> 1	keine Fb.	keine Fb.
4	nicht geprüft	+++	0,4
7	nicht geprüft	+++	0,25—0,4

Die Fixation wird nach dem *Fixationsort* beschrieben, dabei werden die von Bangerter vorgeschlagenen Bezeichnungen benutzt: zentrale, parafoveolar exzentrische, paramacular exzentrische und peripher exzentrische Fixation. Zur Kennzeichnung der *Fixationsweise* wird etwa die

Größe des Areals, in dem die Fixationseinstellungen streuen, in Papillendurchmessern angegeben, die aus der Serie von Fixationsphotos abzulesen ist: ruhige Fixation; bis $^1/_2$ PD Streuung; $^1/_2$—1 PD Streuung; mehr als 1 PD Streuung. In Tabelle 5 ist die Abhängigkeit der Führungsbewegungen vom Fixationsverhalten dargestellt worden.

Die kritischen Frequenzen liegen in der Gruppe der zentralen Fixation — mit einer Ausnahme — um 0,4 bis 0,5 Hz und sinken mit

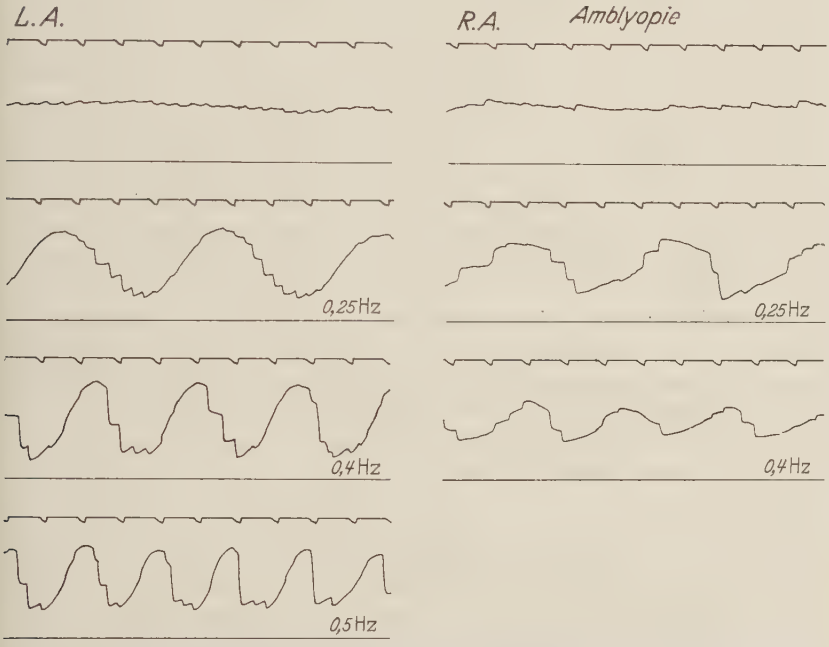


Abb. 4. Führungsbewegungen bei latentem Nystagmus. Linkes Auge vollsichtig (S.L. 1,25). Bei Fixation eines ruhenden Objektes — feinschlägiger Linksnystagmus (oberer Kurvenzug). — Rechtes Auge amblyopisch (S.R. 0,1). Bei Fixation eines ruhenden Objektes (obere Kurve) gröbere und unregelmäßige Rechtsrucke. Weitere Erläuterungen s. Text

der Entfernung des Fixationsortes vom Netzhautzentrum im ganzen immer weiter ab. Auch die Überlagerung mit Rucken wird um so ausgeprägter, je weiter der Fixationsort in der Peripherie liegt. Die Abhängigkeit der Führungssicherheit vom Fixationsort und von der Fixationsweise ist demnach eindeutig nachzuweisen. Es kommen aber einige wenige bemerkenswerte Ausnahmen vor. So zeigt Fall 14 trotz ruhiger zentraler Fixation grobe, den Führungsbewegungen überlagerte Rucke. Fall 23 hingegen fixiert peripher exzentrisch mit einem Netzhautgebiet nasal von der Papille, wobei die Einstellungen über einen Bereich von 2 PD streuen, und ist doch in der Lage, Führungsbewegungen ohne grobe Rucküberlagerungen auszuführen.

Amblyopien mit einem deutlichen *Nystagmus* sind unter den 30 Patienten der Tabellen 1—5 nicht aufgeführt worden. Ein Fixationsnystagmus oder ein latenter Nystagmus wird bei Schielpatienten relativ häufig beobachtet. Wie die Führungsbewegungen in derartigen Fällen ausgeführt werden, sei an einem Beispiel gezeigt (Abb. 4).

Pat. Sch., E., Strab. converg. oc. dext., Schielwinkel 25°, S.R. 0,1; S.L. 1,25. Latenter Nystagmus, der bei Verschluß des rechten Auges feinschlägig und regelmäßig nach links gerichtet ist, der bei Verschluß des linken Auges unregelmäßig und etwas gröber nach rechts schlägt.

Führungsbewegungen

Linksfixation. Bei 0,25 Hz Führung nach rechts gleitend, nach links in groben nystagmischen Rucken.

Bei Frequenzsteigerung werden schon bei 0,4 Hz die Linksbewegungen oft durch einen ausgiebigen Ruck ersetzt, dem dann Nystagmuszuckungen folgen.

Rechtsfixation. Bei 0,25 Hz erfolgen Rechts- und Linksbewegungen nur in groben Sakkaden, bei 0,4 Hz folgen die Augen dem führenden Objekt nicht mehr bis in die Endpositionen.

Die Störung der Führungsbewegungen ist — wie dieses Beispiel zeigen sollte — bei Amblyopien, die mit einem Nystagmus einhergehen, besonders stark ausgeprägt. Feine, zuweilen nur schwer nachweisbare, latente Nystagmen können in der Bewegung, bei der Aufzeichnung von sinusförmig periodischen Führungsbewegungen deutlicher hervortreten als beim Fixieren eines ruhenden Objektes.

II. Besprechung der Ergebnisse

Führungsbewegungen, die unter der Führung eines schwachsichtigen Auges ausgeführt werden, zeigen nach den hier vorgelegten Untersuchungen im allgemeinen beträchtliche Störungen: Die Bewegungen, mit denen ein sinusförmig pendelndes Objekt verfolgt wird, sind von groben Rucken überlagert; bei Steigerung der Führungsgeschwindigkeit kommt es schon bei relativ niedrigen Frequenzen zu einem Zerfall der Führungsbewegungen. Die motorische Unsicherheit des amblyopischen Auges zeigt sich bei Führungsbewegungen noch deutlicher als bei der Fixation ruhender Objekte oder bei Blickbewegungen.

Störungen der Führungsbewegungen in Form einer Sakkadierung sind von Kestenbaum bei Säuglingen beobachtet und ebenso wie von Cords als Zeichen mangelnder Myelinisierung der optisch-motorischen Bahn gedeutet worden. Cords beobachtete die Sakkadierung der Führungsbewegungen ferner bei Hirnstammaffektionen, so bei der Encephalitis und der multiplen Sklerose. Auch Großhirnprozesse können nach Cords durch Beeinträchtigung der optisch-motorischen Bahn eine Sakkadierung der Führungsbewegungen zur Folge haben.

Eine schwere Störung der Führungsbewegungen bei traumatischer Hirnschädigung wird in Abb. 5 zum Vergleich mit den Kurven amblyopischer Augen demonstriert.

Pat. L., J., 23 Jahre. Verkehrsunfall mit Schädelbasisfraktur am 19. 11. 60. Augenbefund vom 19. 11. 60:

S.R. + 3,0 sph ⌓ + 0,5 cyl, Achse 90°, 1,0
S.L. + 3,0 sph ⌓ + 2,0 cyl, Achse 100°, 0,7—1,0

Gesichtsfelder ohne Einengungen.

Bei monocularer und binocularer Fixation im Hellen kein Nystagmus. Unter der Frenzelschen Leuchtbrille nur nach Kopfschütteln langsamschlägiger Rucknystagmus nach links. Im Dunkeln regelmäßiger Rucknystagmus nach links.

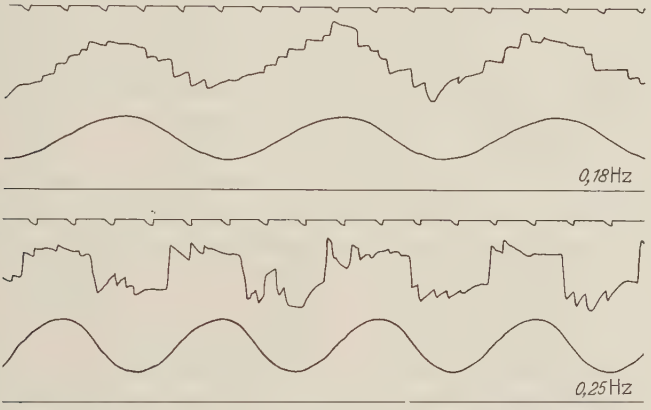


Abb. 5. Sakkadierung der Führungsbewegungen nach einer Hirnkontusion bei Schädelbasisbruch. Der glatte Kurvenzug zeigt die Bewegung des führenden Objektes, die obere Kurve ist das bitemporal abgeleitete EOG

Optokinetischer Nystagmus nach rechts und links schwer gestört, nur spärliche unregelmäßige Rucke. Nach Beendigung der optokinetischen Reizung — sowohl nach Rechts- wie nach Linksdrehung — nur Linksrucke.

Kommandobewegungen nach oben und unten sicher, nach den Seiten zunächst ausfahrend, dann zurückgleitend. Seitliche Stellung muß mit groben Rucken nachgestellt werden, so daß fast das Bild eines blickparetischen Nystagmus entsteht. Ähnliches Verhalten auch bei ausgiebigen optisch ausgelösten Blickbewegungen.

Führungsbewegungen sind nach beiden Seiten nur in groben Sakkaden möglich (Abb. 5).

Befund HNO-Klinik (Prof. Dr. Schwarz*).* Taubheit rechts, Unerregbarkeit des rechten Labyrinthes.

Nach der Störung des optokinetischen Nystagmus in beiden Schlagrichtungen und der Sakkadierung der Führungsbewegungen nach rechts und links muß in diesem Fall eine Störung in beiden optisch-motorischen Bahnen angenommen werden.

Während in der Literatur bisher nur von Störungen der Führungsbewegungen berichtet wurde, die ihre Ursache im motorischen Anteil

des sensomotorischen Apparates haben, finden wir *bei der Amblyopie eine Beeinträchtigung der Führungsbewegungen als Folge einer sensorischen Leistungsminderung.*

Die Fähigkeit zu gleitenden Führungsbewegungen wurde bei motorisch und sensorisch augengesunden Personen in Tabelle 2 mit den Führungsbewegungen verglichen, die von schielenden Patienten unter der Führung des vollsichtigen Auges ausgeführt werden. Dabei zeigte sich im ganzen eine etwas schlechtere motorische Leistung in der Gruppe der Schielpatienten.

Doden fand bei etwa 50% der von ihm mit der Elektrookulographie untersuchten Schielenden Störungen im optisch-vestibulären System. Im einzelnen werden folgende Symptome angeführt: Spontaner Nystagmus (etwa 5%), latenter Nystagmus (etwa 10%), spontane Deviationen bei geschlossenen Augen, Störungen des vestibulären und des optokinetischen Nystagmus (etwa 35%). In diesen, nach seiner Ansicht, meistens anlagebedingten und hereditär verankerten Störungen der optisch-vestibulären Koordination sieht Doden die eigentliche Ätiologie des Strabismus. Die Angabe über häufiges Auftreten verschiedener spontaner Nystagmusformen beim Strabismus können wir nach eigenen Beobachtungen bestätigen. Diese Patienten haben wir in die untersuchte Gruppe von 30 Patienten nicht einbezogen. Ob auch die Differenz im motorischen Verhalten beidäugig augengesunder Personen und unserer Patienten mit Schielamblyopie bei Auslösung der Führungsbewegungen vom führenden Auge als Bestätigung der Befunde Dodens zu werten ist, soll durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Es ist geplant, in einer III. Mitteilung darüber zu berichten.

Nach den Befunden Dodens müssen bei Schielenden gehäuft Störungen der Bewegungsabläufe aus zentralnervöser Ursache erwartet werden. Trotzdem beweisen die großen Unterschiede im motorischen Verhalten bei Blickführung durch das vollsichtige und das amblyopische Auge — ebenso wie die Abhängigkeit des Grades der motorischen Störung vom Fixationsort — die überwiegende Bedeutung der sensorischen Leistungsminderung des schwachsichtigen Auges für die hier demonstrierten motorischen Fehlleistungen.

Von der Lenkung der Führungsbewegungen wurde im I. Teil dieser Arbeit folgende Vorstellung entwickelt: Die gleitenden Deviationen werden durch optokinetische Impulse eingeleitet und unterhalten, die von einem bewegten Netzhautbild ausgehen. Der Fixationsmechanismus greift regelnd ein und korrigiert Abweichungen der Blicklinie mit Rucken nach der Position des führenden Objektes. Bei periodisch ablaufenden Bewegungsformen üben auch „gespeicherte" motorische Impulse einen den Bewegungsablauf glättenden Einfluß aus.

In welcher Weise müssen wir uns den Einfluß der sensorischen Störung und der besonderen Sehweise des schwachsichtigen Auges auf die motorischen Abläufe vorstellen?

Die funktionelle Herabsetzung des Sehvermögens bei der Schielamblyopie ist komplexer Natur. Da die Sehschärfenherabsetzung das am leichtesten zu fassende Symptom ist, hat es sich leider eingebürgert, darin auch das wesentliche Kennzeichen der Schielschwachsichtigkeit zu

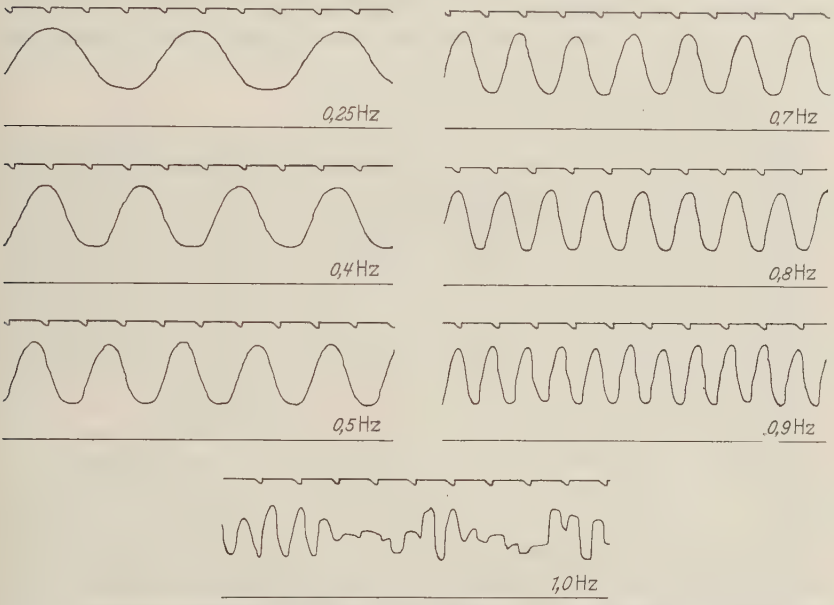


Abb. 6. Führungsbewegungen einer motorisch intakten Versuchsperson bei künstlicher Herabsetzung der Sehschärfe durch Sammelgläser auf 0,05. Keine Beeinträchtigung der Führungssicherheit

sehen. Daß die hier beschriebenen Störungen der Führungsbewegungen aber nicht etwa nur die Folge einer herabgesetzten Sehschärfe sind, geht ohne weiteres aus dem folgenden einfachen Versuch hervor: Setzen wir bei einer Person mit guten motorischen Leistungen die Sehschärfe durch Sammelgläser so weitgehend herab, daß das führende Objekt nur noch ganz verschwommen in Zerstreuungskreisen gesehen wird, dann werden selbst bei Sehschärfen, die einer hochgradigen Amblyopie entsprechen (im Beispiel der Abb. 6 Visus 0,05), die Führungsbewegungen noch genau so sicher ausgeführt wie bei voller Sehschärfe. Daraus muß auf eine untergeordnete Bedeutung der Sehschärfenherabsetzung für die hier zur Rede stehenden motorischen Störung geschlossen werden. Dem widerspricht auch nicht, daß sich im ganzen die geringeren motorischen Fehlleistungen bei den Amblyopien mit relativ guter Sehschärfe finden, die

hochgradigen Störungen hingegen (wie Tabelle 4 zeigt) gehäuft bei Amblyopien mit schlechter Sehschärfe. Sehschärfenminderung und motorische Fehlleistung hängen nicht direkt voneinander ab. Es handelt sich vielmehr um zwei — in den meisten Fällen parallel gehende — Symptome einer komplexen Störung.

Auch die mit der Amblyopie verbundene Lichtsinnstörung, die sich perimetrisch als relatives Skotom fassen läßt, kann nicht als Ursache der motorischen Unsicherheit in Betracht gezogen werden. Unser Führungsobjekt, der $^1/_2{}^0$ große Lichtfleck, ist so hell, daß er auch für jede hochgradige Amblyopie überschwellig ist. Er bietet also in keinem Fall Erkennungsschwierigkeiten.

Abgesehen von wenigen Ausnahmen zeigt der Grad der motorischen Fehlleistung eine deutliche Abhängigkeit vom Ort der exzentrischen Fixation. Unsere Untersuchungen mit Serien von Fixationsphotographien, über die in einer späteren Arbeit ausführlich berichtet werden soll, haben ergeben, daß das Fixationsareal im allgemeinen um so größer wird, je weiter sich der Fixationsort von der Netzhautgrube entfernt (Tabelle 5). Je größer der Bereich wird, in dem die einzelnen Fixationseinstellungen streuen, um so gröber werden auch die Störungen der Führungsbewegungen.

Eine normale zentrale Fixation ist dadurch gekennzeichnet, daß das fixierte Objekt stets in der Foveola abgebildet wird, also auf dem Netzhautort höchster Sehschärfe und höchster Lichtunterschiedsempfindlichkeit. Die Foveola ist ferner der Nullpunkt der Motorik, nach dem kleinste Stellungsabweichungen sofort wieder präzise korrigiert werden. Schließlich ist mit der normalen zentralen Fixation die Richtungsempfindung verbunden, direkt auf das fixierte Objekt zu sehen.

Schon bei einer Amblyopie mit zentraler Fixation, bei der die Lokalisation und die Okulomotorik noch auf das Netzhautzentrum bezogen sind, ist die Fixation infolge des Verlustes des sensorischen Leistungsgipfels im allgemeinen weniger präzise. Bei einer exzentrischen Fixation sind auch die Lokalisation und die Motorik nach dem exzentrischen Netzhautort orientiert. Es fehlt dann nicht nur der Leistungsgipfel für die Sehschärfe und für die Lichtunterschiedsempfindlichkeit, auch die Lokalisation und die Okulomotorik finden im exzentrischen Fixationsareal keinen sicheren Bezugspunkt. Alle Funktionen werden von einem exzentrischen Netzhautgebiet nur mit mangelhafter Genauigkeit übernommen.

Wenn wir von der sensorischen Leistungsminderung des schwachsichtigen Auges als der Ursache der motorischen Störungen sprechen, dann meinen wir die hier geschilderte komplexe Herabsetzung und Veränderung der sensorischen Funktionen.

Betrachten wir unter diesem Gesichtspunkt noch einmal die in dieser Arbeit dargestellten Störungen der Führungsbewegungen, dann ergeben sich folgende Vorstellungen: Ursache des schon bei niedrigen Führungsfrequenzen einsetzenden Zerfalles der gleitenden Bewegungen in Blickbewegungen ist wohl eine geringere optokinetische Erregbarkeit des funktionell minderwertigen Fixationsareals. Da die steuernde Wirkung eines vergrößerten und exzentrisch gelegenen Fixationsbereiches ungenau und plump ist, finden wir eine Häufung grober Rucke, mit denen die Führungsbewegungen überlagert sind.

Zusammenfassung

Die Untersuchung von Führungsbewegungen bei 30 Patienten mit Schielamblyopie ergibt erhebliche Störungen des Bewegungsablaufes, wenn das schwachsichtige Auge den Blick führt. Die gleitenden Bewegungen sind von gröberen Rucken überlagert als bei Blickführung vom vollsichtigen Auge. Bereits bei niedrigen Führungsfrequenzen tritt Zerfall in Blickbewegungen auf. Diese motorischen Störungen sind im allgemeinen bei der peripheren exzentrischen Fixation mit großem Fixationsareal am stärksten ausgeprägt. Sie weisen auf eine Unsicherheit der Lokalisation und eine motorische Ungenauigkeit der Fixationsbereiche im schwachsichtigen Auge hin, die auch in der Streuung der Fixationseinstellungen deutlich wird.

Literatur

Amann, E.: Einige Beobachtungen bei den Funktionsprüfungen in der Sprechstunde: „Zentrales" Sehen. — Sehen der Glaukomatösen. — Sehen der Amblyopen. Klin. Mbl. Augenheilk. **66**, 564—573 (1921).

Bangerter, A.: Amblyopiebehandlung, 2. Aufl. Basel u. New York: S. Karger 1955.

Cords, R.: Zur Pathologie der Führungsbewegungen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **123**, 173—218 (1930).

Doden, W.: Zur Ätiologie und Pathogenese des Strabismus concomitans. XVIII. Conc. Ophthal. 1958, S. 1592—1595.

—, u. A. Adams: Über zentral-vestibuläre Störungen bei Kindern mit Begleitschielen. Klin. Wschr. **34**, 818 (1956).

Kestenbaum, A.: Zur Entwicklung der Augenbewegungen und des optokinetischen Nystagmus. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **124**, 113—127 (1930).

Mackensen, G.: Das Fixationsverhalten amblyopischer Augen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 200—211 (1957).

— Blickbewegungen amblyopischer Augen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 212—232 (1957).

— Die Untersuchung des schwachsichtigen Auges. Fixation, Sehschärfe und Gesichtsfeld. Referat, Tagg Jena 17./18. 6. 60 (erscheint in Bücherei d. Augenarztes).

— G. K. v. Noorden, A. Rommel u. W. Vogels: Führungsbewegungen amblyopischer Augen. I. Mitteilung. Zur Physiologie der Führungsbewegungen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. (im Druck).

Noorden, G. K. v., L. Allen and H. M. Burian: A photographic method for the determination of the behavior of fixation. Amer. J. Ophthal. **48**, 511—514 (1959).

—, and H. M. Burian: An electro-ophthalmographic study of the behavior of the fixation of amblyopic eyes in light- and dark-adapted state: A preliminary report. Amer. J. Ophthal. **46**, 68—77 (1958).

— — Visual acuity in normal and amblyopic patients under reduced illumination. Part I. Behavior of visual acuity with and without neutral density filter. A.M.A. Arch. Ophthal. **61**, 533—535 (1959).

— — Visual acuity in normal and amblyopic patients under reduced illumination. Part II. The visual acuity at various levels of illumination. A.M.A. Arch. Ophthal. **62**, 396—399 (1959).

Steiger, R. M., u. A. Würth: Die Fixationsphotographie und die Elektroencephalographie in der Beurteilung der Schielamblyopie. Ophthalmologica (Basel) **129**, 240—244 (1955).

Dozent Dr. G. Mackensen,
Universitäts-Augenklinik Tübingen, Schleichstr. 12

Dr. Gunter K. von Noorden, M. S., Department of Ophthalmology,
State University of Iowa, Iowa City, Iowa, U.S.A

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 283—302 (1961)

Aus der Universitätsklinik für Augenkrankheiten Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. R. Thiel)

Untersuchungen zur chemischen Struktur von α-Kristallin

Von
Roland Hähnel

Mit 9 Textabbildungen

I. Einleitung

Für die Durchlässigkeit der Linse ist zweifellos die Zusammensetzung und die Struktur des Linseneiweißes von ausschlaggebender Bedeutung. Bekanntlich findet sich in der Linse eine unlösliche Fraktion, das Albumoid, und eine lösliche Fraktion, zu der das α- und das β-Kristallin, sowie das Albumin neben geringen Mengen anderer Komponenten gehören (Mörner, Jess, Krause, Francois, Resnik u. a.). Das Verhältnis der beiden Fraktionen zueinander ändert sich im Laufe des Lebens stark, indem die unlösliche Fraktion mit dem Alter auf Kosten der löslichen Fraktion stark zunimmt. Die einmal gebildeten Linsenproteine sind also — wie zu erwarten — keine starren Moleküle, sondern unterliegen einem Auf- und Abbau (Süllmann).

Sowohl für das Verständnis der normalen Alterungserscheinungen als auch für die Kataraktgenese dürfte deshalb das Studium des Eiweißstoffwechsels, d.h. insbesondere Untersuchungen der in der Linse vorkommenden proteolytischen Fermente, von größter Bedeutung sein (Hanson, Zeller, Otto u. a.). Daneben ist es zweifellos ebenso wichtig, die chemische Struktur der Linseneiweiße kennenzulernen, denn letzten Endes dürften sich alle Veränderungen der Lichtdurchlässigkeit der Linse auf Strukturänderungen des Linseneiweißes zurückführen lassen.

Je älter die Linse ist, desto mehr treten die physikalischen und chemischen Eigenschaften der den Linsenkern bildenden Stoffe hervor. Die verschiedenen löslichen Linsenproteine, α- und β-Kristallin, sind in der Linse ungleichmäßig verteilt (Mörner): Das α-Kristallin nimmt, von außen nach innen gerechnet, rasch ab, während das β-Kristallin entsprechend zunimmt und im Zentrum der Linse stark überwiegt. Das α-Kristallin scheint also für die Transparenz der Linse von besonderer Bedeutung zu sein.

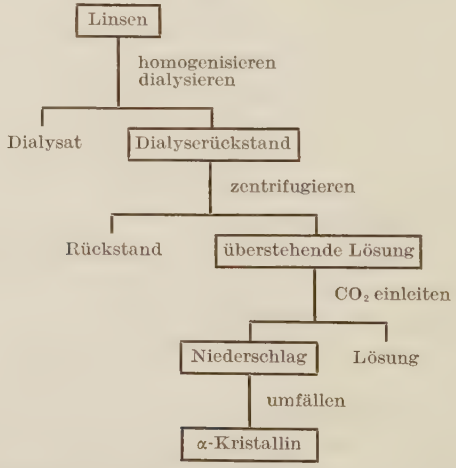
Im folgenden soll deshalb über Untersuchungen zur Struktur des α-Kristallins berichtet werden. Es wird dabei zunächst die qualitative und quantitative Aminosäureanalyse des α-Kristallins beschrieben. Anschließend sollen Versuche über die Einwirkung von proteolytischen Fermenten und Säure auf α-Kristallin mitgeteilt werden. Auf diese

Weise wurden Bedingungen zur Darstellung von Partialhydrolysaten gefunden, die die Isolierung von partiellen Abbauprodukten des α-Kristallins ermöglichen und damit Ansätze zu weiteren Strukturuntersuchungen aufzeigen.

II. Methodik

1. Darstellung des α-Kristallins. Als Ausgangsmaterial für die Darstellung des α-Kristallins dienten Rinderaugen.

Die Augen werden sofort nach dem Tode der Tiere entnommen und bis zur Präparation der Linsen in Kohlensäureschnee eingefroren. Zu den im gefrorenen Zustand herauspräparierten Linsen wird eisgekühltes destilliertes Wasser gegeben (25 ml/30 Linsen) und das Gemisch im Homogenisator (E. BÜHLER, Tübingen) unter Eiskühlung 5 min bei 30000 U/min homogenisiert. Zu der entstandenen Lösung, in der keine größeren Gewebsstückchen mehr feststellbar sind, werden 125 ml eisgekühltes destilliertes Wasser gegeben sowie etwas Toluol; das Ganze wird 16 Std bei 4° gegen etwa 4000 ml destilliertes Wasser dialysiert. Der Dialyserückstand wird 10 min bei 22500 g zentrifugiert. Die klare Lösung wird vorsichtig vom Rückstand abgegossen und das α-Kristallin durch Einleiten von CO_2 in die Lösung ausgefällt. Der Niederschlag wird abzentrifugiert (10 min, 12500 g) und mit Phosphatpuffer p_H 5,1 (SÖRENSEN, 1:10) verdünnt, sowie anschließend 3mal mit Methanol und zuletzt mit Äther gewaschen. Zur vollständigen Ausfällung des α-Kristallins wird in die dialysierte, zentrifugierte Lösung noch 2mal CO_2 eingeleitet und das ausgefällte α-Kristallin jeweils abzentrifugiert. Beim 3. Male fällt nur noch eine sehr geringe Menge α-Kristallin aus. Die 3 Niederschläge werden vereinigt und zur weiteren Reinigung umgefällt. Dazu wird das α-Kristallin in verdünntem Ammoniak aufgelöst, die Lösung erneut zentrifugiert und die überstehende klare Lösung mit verdünnter Essigsäure langsam bis p_H 5,1 versetzt. Das ausgefällte Protein wird erneut abzentrifugiert und 3mal mit Methanol und 1mal mit Äther gewaschen. Die letzten Reste Äther werden im Vakuumexsiccator entfernt. Schema der α-Kristallin-Darstellung:



2. Papierelektrophorese. Zur Papierelektrophorese verwenden wir die Spinco-Apparatur, Modell R. Die benutzten Pufferlösungen sind in der Tabelle 1 angeführt. — Zur Papierelektrophorese wird eine Lösung von α-Kristallin in Wasser

(Zusatz von 1 Tropfen n-NaOH) frisch hergestellt und auf 3 Papierstreifen Whatman 3 MM 0,2 mg, 1,0 mg bzw. 1,8 mg α-Kristallin aufgetragen. Die Stromstärke wird in jedem Fall auf 0,5 mA konstant gehalten; die Spannung liegt dann je nach der verwendeten Pufferlösung zwischen 70 und 100 V. Die Dauer der Elektrophorese beträgt 16 Std; nur bei Verwendung des Puffers p_H 11,6 lief der Versuch nur 8 Std. Zur Anfärbung der Streifen wird Amidoschwarz 10 B verwendet.

Tabelle 1. *Übersicht über die für die Papierelektrophorese verwendeten Pufferlösungen*

p_H-Wert	Zusammensetzung
1,6	Glykokoll-HCl
3,6	Citrat-Phosphat
6,6	Citrat-Phosphat
7,6	Veronalnatrium-HCl
8,6	Veronalnatrium-Veronal
9,6	Veronalnatrium-HCl
11,6	Glykokoll-NaOH

3. Bestimmung der N-terminalen Aminosäuren (Sanger). 100 mg α-Kristallin werden in 3 ml gesättigter $NaHCO_3$-Lösung aufgenommen und mit 10 mg Fluordinitrobenzol (FDNB), gelöst in 6 ml Äthanol, versetzt. Das Gemisch wird 16 Std im Dunkeln geschüttelt und der Rückstand intensiv mit Äther gewaschen, um das überschüssige FDNB zu entfernen. Der Rückstand wird mit 10 ml 37%iger HCl 12 Std am Rückflußkühler gekocht. Das Hydrolysat wird 5mal mit der gleichen Menge Äther extrahiert. Die Ätherextrakte werden vereinigt, mit wenig Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedunstet. Zur Entfernung des als Nebenprodukt gebildeten Dinitrophenols wird der Trockenrückstand im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 100° sublimiert, bis am Kühlfinger kein gelber Beschlag mehr auftritt. Schließlich wird der Rückstand in Methanol aufgenommen und papierchromatographisch aufgetrennt. Als Lösungsmittel für die Papierchromatographie dient n-Butanol — 0,1%iges NH_3 in der ersten und 1,5 m Phosphatpuffer p_H 6 in der zweiten Richtung (Koch).

4. Qualitative Aminosäureanalyse. 50 mg α-Kristallin werden in 5 ml 6 n HCl 16 Std am Rückflußkühler hydrolysiert. Nach der Hydrolyse wird die Salzsäure im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zur Entfernung der letzten Säurespuren über Nacht im Vakuumexsiccator über KOH aufbewahrt. Der Rückstand wird dann in 2,5 ml destilliertem Wasser aufgenommen und filtriert. — Zur Papierchromatographie dienen die Lösungsmittelgemische sekundäres Butanol — Ameisensäure (88%ig) — Wasser = 75:15:10 (1. Richtung) und Phenol (80%ig) (2. Richtung) (Cramer). Zur Charakterisierung der basischen Aminosäuren wurde dem Phenol in einigen Versuchen Ammoniak zugesetzt. — Zur Färbung der Aminosäuren dient eine Lösung von 0,25 g Ninhydrin in 93 ml Aceton und 7 ml Eisessig. Die Papiere werden in diese Lösung getaucht und anschließend 10 min auf 80° erwärmt (Bowden).

5. Quantitative Aminosäurebestimmung. Zur quantitativen Aminosäurebestimmung verwenden wir die Säulenchromatographie nach Stein und Moore. Wir benutzen den Austauscher Dowex 50mal —4/5, —400 mesh, p. a. Die Chromatographiesäulen haben die Länge von 100 cm bei einem Durchmesser von 0,9 cm bzw. für die Auftrennung der basischen Aminosäuren eine Länge von 15 cm bei einem Durchmesser von ebenfalls 0,9 cm. Die Säulen besitzen einen Heizmantel, der mit Wasser konstanter Temperatur durchströmt wird. Bezüglich der zahlreichen zu beachtenden methodischen Einzelheiten über die Vorbereitung des Austauschers und die Herstellung der Säulen muß auf die Literatur verwiesen werden. Für die quantitative Aminosäurebestimmung wird das α-Kristallin mit einem Gemisch von 10 n HCl-Ameisensäure (98%ig) = 1:1 (5 ml/100 mg α-Kristallin) 8 Std am Rückflußkühler hydrolisiert. Das Hydrolysat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 5 ml Citratpuffer p_H 2,2 aufgenommen. — Zum Vergleich werden

auch Hydrolysate mit 6 n HCl (5 ml/100 mg α-Kristallin, 16 Std am Rückfluß kochen) hergestellt und analysiert.

Zur säulenchromatographischen Analyse werden 2,5—25 mg Aminosäuregemisch des Hydrolysats, gelöst in Citratpuffer p_H 2,2, auf die Säule gebracht, die zuvor auf einen p_H-Wert von 3,42 und eine Temperatur von 37,5° eingestellt worden ist. Nach 3maligem Nachspülen mit je 0,3 ml des Citratpuffers p_H 2,2 beginnt die Elution mit Citratpuffer p_H 3,42. Eine Übersicht über die gesamten bei der Analyse verwendeten Puffer gibt die Tabelle 2. Die Reihenfolge und die

Tabelle 2. *Übersicht über die bei der Säulenchromatographie verwendeten Pufferlösungen*

Die p_H-Werte der Pufferlösungen werden stets überprüft (Glaselektrode).

p_H-Wert	Zusammensetzung[1]
2,2	105 g Citronensäure, 42 g NaOH, 80 ml HCl konz., auf 5 Liter auffüllen mit dest. Wasser
3,42	500 ml p_H 5 Natriumcitrat[2] + 110 ml 1,0 n HCl + 390 ml Wasser + 0,5 ml Thiodiglykol pro 100 ml
4,25	500 ml p_H 5 Natriumcitrat + 50 ml n HCl + 450 ml Wasser + 0,5 ml Benzylalkohol pro 100 ml
6,7	21 g Citronensäuremonohydrat + 290 ml n NaOH, auf 1 Liter auffüllen mit dest. Wasser
8,3	250 ml 0,2 m $NaHCO_3$ + 5 ml 0,1 m Na_2CO_3
9,2	500 ml 0,2 m $NaHCO_3$ + 90 ml 0,2 n NaOH
11,0	0,1 m Na_2CO_3
5,0	500 ml p_H 5 Natriumcitrat + 500 ml Wasser + 0,1 g Dinatriumäthylendiamintetraacetat (Dinatriumversenat) und 1,5 ml Benzylalkohol pro 100 ml
6,8	500 ml 0,1 m Na_2HPO_4 + 450 ml 0,1 m $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ + 0,1 g Dinatriumversenat und 1,5 ml Benzylaklohol pro 100 ml
6,5	42 g Citronensäuremonohydrat + 580 ml n NaOH, auf 1 Liter auffüllen mit dest. Wasser + 0,1 g Dinatriumversenat und 1,5 ml Benzylalkohol pro 100 ml

[1] Zu allen Puffern gibt man 1 ml BRIJ-35 pro 100 ml (50 g BRIJ-35 in 100 ml heißem Wasser lösen).

[2] p_H 5 Natriumcitrat: 21,008 g Citronensäuremonohydrat + 200 ml n NaOH ad 500 ml mit destilliertem Wasser.

Menge der Pufferlösungen bei der Elution der Säule, sowie die verschiedenen Temperatureinstellungen gehen aus den Abb. 4—6 im Abschnitt „Ergebnisse" hervor. — Das Eluat wird mit einem Fraktionensammler (Fractomat Y-2, Hako. Jungingen) in Portionen von je 1 ml aufgefangen und in diesen Fraktionen der jeweilige Gehalt an Amino-N bestimmt. Zu diesem Zwecke gibt man zu dem Eluat 1 ml Ninhydrinreagens (Lösung von 2 g Ninhydrin + 0,3 g Hydrindantin in 75 ml Äthylenglykolmonomethyläther und 25 ml 4 m Acetatpuffer p_H 5,5) und kocht das Gemisch 15 min im Wasserbad. Danach wird es im Maßkolben mit 50%igem Alkohol auf 20 ml aufgefüllt und die Extinktion der Lösung bei 570 mμ gegen einen gleichartig behandelten Leerwert (1 ml des betreffenden Puffers + 1 ml Reagens) gemessen. Die den Extinktionen entsprechenden Mengen (Mikromole) der Aminosäuren in Leucinäquivalenten werden einer Eichkurve entnommen, die mit Leucin (0,1—1,0 ml einer 0,001 m Leucinlösung) angelegt wird. Da gleiche molare Mengen der verschiedenen Aminosäuren mit Ninhydrin nicht völlig gleiche

Farbausbeuten liefern, müssen die so erhaltenen Ergebnisse durch Korrekturfaktoren geteilt werden. Wir verwenden die von Stein und Moore angegebenen Zahlen (Tabelle 3). Multiplikation der korrigierten Zahlen mit dem Molekulargewicht der betreffenden Aminosäure ergibt schließlich die Menge der gesuchten Aminosäure in Mikrogramm.

Tabelle 3. *Korrekturfaktoren für die Aminosäurebestimmung mit Ninhydrin, 570 mμ*

Asparaginsäure	0,94	Methionin	1,02
Threonin	0,94	Isoleucin	1,00
Serin	0,95	Leucin	1,00
Glutaminsäure	0,99	Tyrosin	1,00
Prolin (440 mμ)	0,225	Phenylalanin	1,00
Glycin	0,95	Lysin	1,10
Alanin	0,97	Histidin	1,02
Cysteinsäure	0,99	Arginin	1,01

6. Darstellung von „oxydiertem" α-Kristallin. 500 mg α-Kristallin werden mit 250 ml Perameisensäure versetzt. Die Lösung bleibt 16 Std bei 4° stehen. Danach wird die Perameisensäure im Vakuum bei 30 bis 40° Badtemperatur abdestilliert. Der Rückstand wird zur Entfernung der letzten Säurespuren über Nacht im Vakuumexsiccator über KOH aufbewahrt. Das trockene Produkt stellt das „oxydierte" α-Kristallin dar. Die Perameisensäure wird unmittelbar vor dem Versuch frisch hergestellt: 1 Teil Wasserstoffsuperoxyd 30%ig, p. a. und 9 Teile Ameisensäure, 88%ig, p. a. werden gemischt und 1 Std bei Zimmertemperatur stehengelassen (Schram).

100 mg „oxydiertes" α-Kristallin werden mit 5 ml eines Gemisches von 10 n HCl-98%ige Ameisensäure 1:18 Std am Rückflußkühler hydrolysiert. Das Hydrolysat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 5 ml Citratpuffer p_H 2,2 aufgenommen. Die Lösung ist damit bereit zur quantitativen Aminosäurebestimmung.

7. Partielle Hydrolyse von α-Kristallin. *a) Saure Partialhydrolyse.* 10 mg α-Kristallin werden mit 1,2 ml 37%iger HCl versetzt und im Brutschrank bei 37° hydrolysiert. Proben von je 0,1 ml werden nach 0, 20, 32 Std, 4, 6, 11, 20 Tagen entnommen. Eine Probe wird bei 100° 16 Std hydrolysiert. Die entnommenen Proben werden sofort nach der Entnahme im Vakuum zur Trockene gedampft, wobei die Badtemperatur nie 30° überschreiten darf. Nach Entfernung der letzten Säurereste im Vakuumexsiccator über KOH wird der Trockenrückstand in destilliertem Wasser aufgenommen und im Maßkolben auf 10 ml aufgefüllt. 1 ml des aufgefüllten Hydrolysates wird mit 1 ml Ninhydrinreagens versetzt und der Aminostickstoff wie beschrieben bestimmt (Methodik 5).

b) Enzymatische Partialhydrolyse. Zur enzymatischen Partialhydrolyse werden Lösungen von α-Kristallin mit Pepsin, Chymotrypsin oder Trypsin bebrütet.

Lösungen: α-Kristallin: 1,000 g α-Kristallin + 10 ml 0,1 n NaOH, ad 25 ml mit destilliertem Wasser. Pepsin: 0,2 g Pepsin, reinst, kristallisiert, ad 20 ml mit 0,3 n HCl. Trypsin: 0,2 g Trypsin, kristallisiert (Trypure Novo) ad 20 ml mit Phosphatpuffer p_H 7,8 (Sörensen). Chymotrypsin: 0,2 g Chymotrypsin, kristallisiert (Sigma), ad 20 ml mit Phosphatpuffer p_H 7,8 (Sörensen).

Alle Lösungen werden mit Toluol überschichtet und im Kühlschrank aufbewahrt.

Ansatz: 2,5 ml α-Kristallinlösung werden mit 2,5 ml Fermentlösung vermischt, mit Toluol überschichtet und im Brutschrank bei 37° inkubiert. Proben von je 0,8 ml werden entnommen nach 0, 6, 24 Std, 2, 3 und 5 Tagen. Dabei wird, falls die Lösung nicht homogen ist, nur die überstehende klare Lösung entnommen. Die entnommenen Proben werden, falls sie nicht sofort weiterverarbeitet werden können, in Kohlensäureschnee eingefroren. Von den entnommenen 0,8 ml werden

2mal 0,1 ml zur Bestimmung des Amino-N, 2mal 0,1 ml zur Gesamt-N-Bestimmung und der Rest zur papierelektrophoretischen Analyse verwendet.

Folgende Kontrollen werden gleichzeitig angesetzt und gleichartig behandelt: 2,5 ml α-Kristallinlösung + 2,5 ml 0,3 n HCl, 2,5 ml α-Kristallinlösung + 2,5 ml Phosphatpuffer p_H 7,8 und 3mal 2,5 ml Fermentlösung (Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin) + je 2,5 ml Wasser.

Für die Amino-N-Bestimmung werden 0,1 ml Lösung auf 10 ml aufgefüllt und davon 1 ml mit Ninhydrinreagens gekocht (Methodik 5). Zur Gesamt-N-Bestimmung wird 0,1 ml Lösung mit 0,5 ml H_2SO_4 (40%ig) + 0,5 ml H_2O_2 (30%ig) aufgeschlossen und nach dem Erkalten mit 40 ml Wasser und 2 ml NaOH (200%ig) sowie 0,5 ml Neßlers-Reagens versetzt. Der entstehende Farbstoff wird bei 420 mμ colorimetriert. — Zur Papierelektrophorese werden 0,03 ml der Partialhydrolysate verwendet (vgl. Methodik 2).

III. Ergebnisse und Diskussion

1. Einheitlichkeit des dargestellten α-Kristallins. Da von der Einheitlichkeit des dargestellten α-Kristallins alle folgenden Ergebnisse entscheidend abhängen, verwendeten wir besondere Sorgfalt auf diesbezügliche Untersuchungen. Als Kriterium für die Einheitlichkeit des Proteins diente uns das Verhalten bei der Papierelektrophorese über einen großen p_H-Bereich. Zusätzlich dazu bestimmten wir die N-terminalen Aminosäuren im α-Kristallin.

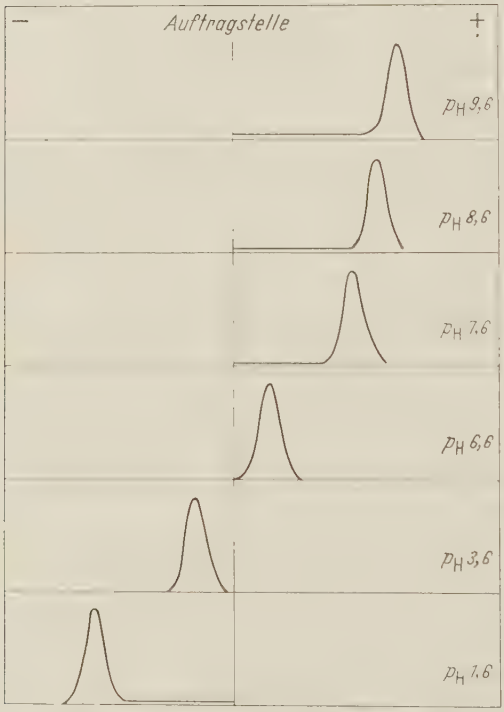


Abb. 1. Papierelektrophorese des dargestellten α-Kristallins bei verschiedenen p_H-Werten. Die Kurven stammen von der Auswertung der Elektrophorogramme im durchfallenden Licht mittels eines Extinktionsschreibers

Das von uns dargestellte α-Kristallin wanderte bei sämtlichen angewandten p_H-Werten (p_H 1,6—11,6) als einheitliche Komponente (Abb. 1 und 2). Weder bei Verwendung großer Mengen zur Elektrophorese zur Auffindung von in geringer Menge vorliegenden Verunreinigungen, noch bei Verwendung besonders geringer Mengen zur Erhöhung der Trennschärfe ließen sich irgendwelche Anzeichen für das Vorkommen zweier, sich elektrophoretisch unterscheidender Fraktio-

nen des α-Kristallins feststellen. Da es aber unwahrscheinlich ist, daß 2 verschiedene Stoffe über den gesamten p_H-Bereich gleiches elektrophoretisches Verhalten zeigen (Tiselius), darf mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß das dargestellte α-Kristallin keine wesentlichen Verunreinigungen an anderen Eiweißen enthält. Die Bestimmung der elektrophoretischen Beweglichkeit des α-Kristallins bei p_H 8,6 nach Wael ergab unter Zugrundelegung der angeführten Beweglichkeiten der Serumeiweiße (Albumin 5,9; α_1-Globulin 5,0; α_2-Globulin 4,1; β-Globulin 3,0; β-Globulin $1{,}4 \times 10^{-5}$ cm² V^{-1} sec $^{-1}$) einen Mittelwert von $3{,}8 \times 10^{-5}$ cm² V^{-1} sec^{-1}.

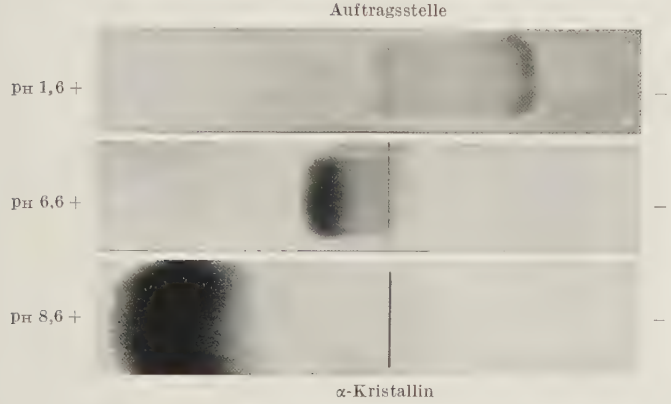


Abb. 2. Photos von 3 Elektrophorogrammen des α-Kristallins bei verschiedenen p_H-Werten und bei verschiedenen Auftragsmengen: p_H 1,6 : 0,2 mg, p_H 6,6 : 1,0 mg, p_H 8,6 : 1,8 mg

Folgende ätherlöslichen DNP-Aminosäuren wurden bei 100 mg Einwaage im α-Kristallin gefunden: Glutaminsäure, Serin, Glycin, Threonin, Alanin (Leucin). Die Intensität der Flecke auf dem Chromatogramm war unterschiedlich. DNP-Glutaminsäure war der intensivste und größte Fleck, die anderen waren bedeutend weniger farbstark. Insbesondere Alanin, Threonin und Leucin waren nur sehr schwach erkennbar. — Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den Literaturberichten. Bloemendal u. Mitarb. fanden im α-Kristallin ebenfalls vorwiegend Glutaminsäure N-terminal und daneben in bedeutend geringeren Mengen Serin, Glycin, Threonin und Alanin. Nach Ansicht dieser Verfasser liegen diese letztgenannten Aminosäuren aber nicht N-terminal vor; ihr Nachweis beruht vielmehr wahrscheinlich auf Fehlreaktionen oder geringfügigen Verunreinigungen. Firfarowa fand bei der Bestimmung der N-terminalen Aminosäuren im α-Kristallin ebenfalls Glutaminsäure. Wir sind mit Bloemendal der Meinung, daß im α-Kristallin nur Glutaminsäure N-terminal vorliegt und die anderen Aminosäuren durch Fehlreaktionen in geringen Mengen nachweisbar wurden.

Auch die Bestimmung der N-terminalen Aminosäuren im α-Kristallin ergab somit die in der Literatur beschriebenen Befunde und beweist die Identität des von uns dargestellten Proteins mit dem α-Kristallin.

2. Aminosäurezusammensetzung des α-Kristallins. Ein typisches Papierchromatogramm eines α-Kristallinhydrolysates ist in Abb. 3 wiedergegeben. Es ist daraus ersichtlich, daß praktisch alle „gängigen" Aminosäuren im α-Kristallin enthalten sind. Insbesondere konnte auch Glycin, das bisher weder von SCHAEFFER u. Mitarb. noch von früheren Untersuchern im α-Kristallin gefunden werden konnte, dagegen von FIRFAROWA unseres Wissens erstmalig nachgewiesen werden konnte, mit Sicherheit identifiziert werden. Ebenso verhält es sich mit dem Serin, das auch vor uns nur von FIRFAROWA nachgewiesen werden konnte. — Tryptophan wird bei saurer Hydrolyse, wie wir sie anwandten, total zerstört und konnte deshalb im Hydrolysat nicht gefunden werden. Cystin konnten wir nicht ohne weiteres in dem Hydrolysat identifizieren. Dazu bedurfte es der vorherigen Oxydation des α-Kristallins mittels Perameisensäure und Überführung der Cystinreste in Cysteinsäurereste (s. unten). Der Methioninfleck war auf dem Chromatogramm nur sehr schwach zu erkennen.

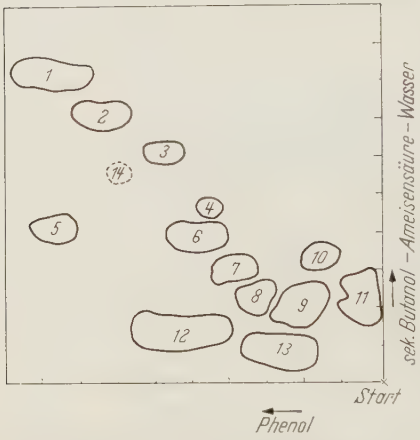


Abb. 3. Papierchromatogramm eines sauren α-Kristallinhydrolysates. Ninhydrinfärbung. *1* Leucin/Isoleucin; *2* Phenylalanin; *3* Valin; *4* Tyrosin; *5* Prolin; *6* Alanin; *7* Threonin; *8* Glycin; *9* Serin; *10* Glutaminsäure; *11* Asparaginsäure; *12* Arginin/Histidin; *13* Lysin; *14* Methionin

Die Ergebnisse der quantitativen Aminosäureanalyse des α-Kristallins mittels der Säulenchromatographie sind in den Tabellen 4—6 und den Abb. 4—6 zusammengefaßt. In Tabelle 4 ist die Auswertung eines Säulenchromatogrammes ausführlich wiedergegeben.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der quantitativen Aminosäurebestimmung in dem HCl-Hydrolysat und dem Salzsäure-Ameisensäurehydrolysat wiedergegeben. Aus der Tabelle geht hervor, daß sich die Aminosäurezusammensetzung des HCl-Hydrolysates nicht von der des HCl-HCOOH-Hydrolysates unterscheidet.

Cystin konnte in den beiden Hydrolysaten nicht gefunden werden. Da Cystin bei saurer Hydrolyse zum Teil zerstört wird und außerdem die säulenchromatographische Abtrennung des Cystins nicht leicht gelingt,

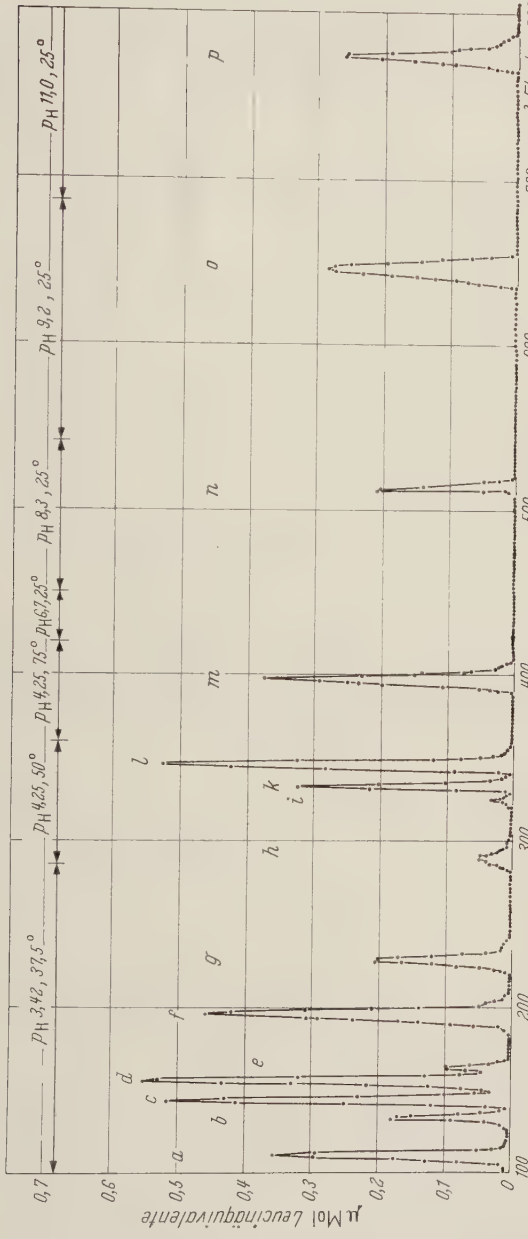


Abb. 4. Trennung des α-Kristallinhydrolysates an Dowex 50 ×, —4/5, —400 mesh. Säule 100 cm Länge, 0,9 cm Durchmesser. Die pH-Werte und die Temperatureinstellungen sind über dem Chromatogramm angegeben. *a* Asparaginsäure; *b* Threonin; *c* Serin; *d* Glutaminsäure; *e* Prolin; *f* Glycin; *g* Alanin; *h* Valin; *i* Methionin; *k* Isoleucin; *l* Leucin; *m* Phenylalanin/Tyrosin; *n* Histidin; *o* Lysin; *p* Arginin

wurde zur Klärung der Frage, ob Cystin im α-Kristallin vorkommt, dieses mit Perameisensäure oxydiert. Dabei werden die Cystinreste des Moleküls in Cysteinsäurereste überführt, die im Gegensatz zum Cystin

bei Hydrolyse beständig sind. Die im Hydrolysat enthaltene Cysteinsäure läßt sich infolge ihrer stark sauren Eigenschaft chromatographisch sehr leicht von den anderen Aminosäuren abtrennen und identifizieren.

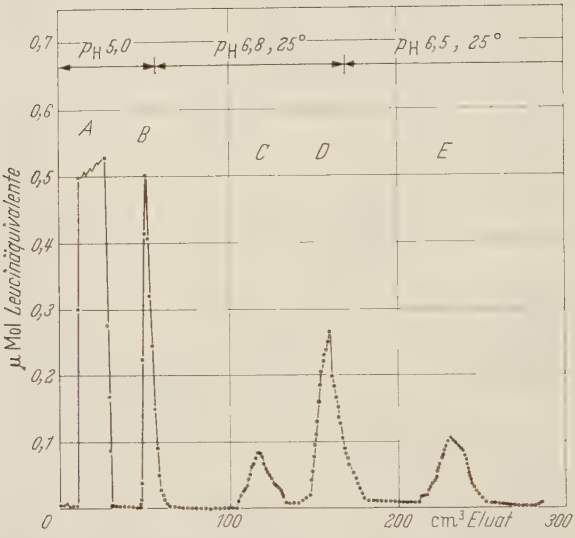


Abb. 5. Trennung der basischen Aminosäuren des α-Kristallinhydrolysates an Dowex-Säule 0,9 cm Durchmesser, 15 cm Länge. *A* Alle Aminosäuren der Abb. 4, die bis zum Gipfel m (Phenylalanin/Tyrosin) eluiert werden; *B* Phenylalanin/Tyrosin; *C* Histidin; *D* Lysin; *E* Arginin

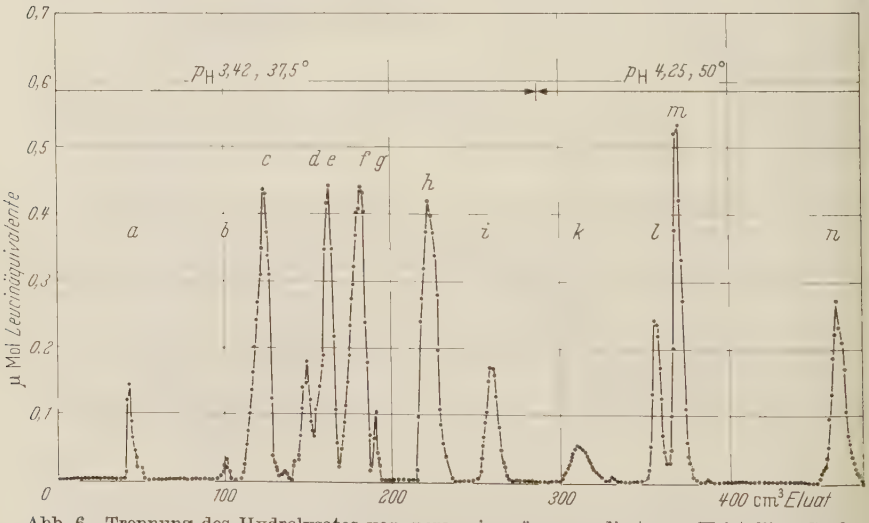


Abb. 6. Trennung des Hydrolysates von perameisensäure-oxydiertem α-Kristallin. Säule wie in Abb. 4. *a* Cysteinsäure; *b* Methioninsulfoxyde; *c* Asparaginsäure; *d* Threonin; *e* Serin; *f* Glutaminsäure; *g* Prolin; *h* Glycin; *i* Alanin; *k* Valin; *l* Isoleucin; *m* Leucin; *n* Tyrosin/Phenylalanin

Tabelle 4. *Beispiel für die Auswertung eines Säulenchromatogrammes. α-Kristallinhydrolysat*

	Eluat-Röhrchen Nr.	Aminosäure	Mol	$Mol_{korr.}$	μg	%
I	104—117	Asparaginsäure . . .	12,45	13,23	1760	9,4
	126—139	Threonin	3,36	3,58	436	2,3
	139—149	Serin	13,54	14,27	1500	8,0
	149—160	Glutaminsäure	13,54	13,70	2015	10,8
	160—169	Prolin	2,45	10,90	1253	6,7
	184—208	Glycin	18,07	19,05	1430	7,7
	220—242	Alanin	6,05	6,23	555	3,0
	281—305	Valin	2,45	2,53	296	1,6
	320—329	Methionin	0,14	0,14	20	0,1
	330—340	Isoleucin	4,15	4,15	545	2,9
	340—358	Leucin	10,60	10,60	1390	7,5
	390—410	Tyrosin + Phenylalanin	12,53	12,53	2170	11,6
II	106—136	Histidin	6,00	5,89	914	4,9
	145—183	Lysin	19,95	18,15	2650	14,1
	214—255	Arginin	10,25	10,15	1770	9,4
	(48—55)	Tyrosin + Phenylalanin	(12,57)			
		Leucinäquivalente (gesamt)	135,53		18694	100,0

Erläuterungen zu Tabelle 4. I = 100 cm-Säule zur Trennung aller Aminosäuren mit Ausnahme der basischen; II = 15 cm-Säule zur Trennung der basischen Aminosäuren; Mol = Summe der Leucinäquivalente der angegebenen Eluatröhrchen in 10^{-6} Mol; $Mol_{korr.}$ = korrigierte Molsumme, $Mol_{korr.} = \frac{Mol}{Faktor}$ (vgl. Methodik 5, Tabelle 3).

Eingesetzt zur Analyse: 1 ml α-Kristallinhydrolysat, entsprechend 20 mg α-Kristallin, mit 138,1 Leucinäquivalenten (Amino-N-Bestimmung in 1 ml ohne chromatographischer Auftrennung).

Bilanz. Eingesetzt 20 mg α-Kristallin, gefunden 18,69 mg = etwa 94% bzw. eingesetzt 138,1 Leucinäquivalente, gefunden 135,5 L.äq. = etwa 98%.

Die Ergebnisse der chromatographischen Analyse eines Hydrolysates von oxydiertem α-Kristallin sind in Tabelle 6 und Abb. 6 zu sehen.

Die Prozentzahlen der Tabelle 6 wurden wie folgt errechnet: Die Summe der μg der Aminosäuren Asparaginsäure, Threonin, Serin, Glutaminsäure, Prolin, Glycin, Alanin, Valin, Isoleucin und Leucin wurde gleich 62,3% gesetzt (= Summe der Prozentzahlen der betreffenden Aminosäuren, Tabelle 5, Spalte „Mittel"). Anschließend wurden die Prozente der einzelnen Aminosäuren wie üblich (Dreisatz) errechnet.

Zu den Tabellen 4—6 sind noch folgende Bemerkungen nötig: Tyrosin und Phenylalanin konnten in keinem Chromatogramm einwandfrei getrennt werden. Die Gipfel überlappten sich stets so stark, daß eine getrennte Auswertung nicht möglich war. Auch mit Testsubstanzen gelang uns bisher keine saubere Phenylalanin-Tyrosin-Trennung. Für

Tabelle 5. *Aminosäurezusammensetzung des α-Kristallins in Prozent*

Ergebnis der säulenchromatographischen Analyse von HCl- und HCl-HCOOH-Hydrolysaten des α-Kristallins.

	HCl-HCOOH-Hydrolysat			HCl-Hydrolysat		Mittel
Asparaginsäure	9,4	9,3	9,3	8,6	9,3	9,2
Threonin	2,3	2,0	2,8	3,1	3,1	2,7
Serin	8,0	7,1	7,1	7,1	7,6	7,4
Glutaminsäure	10,8	13,9	13,1	12,8	13,0	12,7
Prolin	6,7	6,4	6,4	6,2	6,4	6,4
Glycin	7,7	8,7	7,6	7,1	7,7	7,8
Alanin	3,0	3,1	3,2	3,6	3,8	3,4
Valin	1,6	1,5	1,3	1,4	1,4	1,4
Methionin	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1
Isoleucin	2,9	3,5	3,8	4,8	4,5	3,9
Leucin	7,5	8,3	8,1	8,8	8,2	8,2
Tyrosin + Phenylalanin	11,6	11,0	10,9	13,5	11,3	1,7
Histidin	4,9	3,3	4,1		3,0	3,8
Lysin	14,1	12,4	13,0	22,9	12,9	13,1
Arginin	9,4	9,4	9,3		7,8	9,0
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,8
Eingesetzt (Leucinäquivalente in 10^{-6} Mol)	138,1	138,1	70,4			
Wiedergefunden	135,5 =98%	135,2 =98%	68,6 =97,5%			

Tabelle 6. *Aminosäurezusammensetzung des oxydierten, hydrolysierten α-Kristallins*

Eluat-Röhrchen Nr.	Aminosäure	μg	%
40—40	Cysteinsäure	206	1,9
97—104	Methioninsulfoxyd	44	0,4
110—133	Asparaginsäure	990	9,1
141—153	Threonin	284	2,6
153—167	Serin	762	7,0
167—185	Glutaminsäure	1412	13,0
185—193	Prolin	674	6,2
214—235	Glycin	870	8,5
249—266	Alanin	370	3,4
300—325	Valin	152	1,4
352—363	Isoleucin	382	3,5
363—378	Leucin	882	8,1
(453—476	Tyrosin + Phenylalanin	990)	9,1
	Summe	6778 =62,3%	

(Mittelwert, s. Tabelle 5)
(außer Cysteinsäure, Methioninsulfoxyde, Tyrosin + Phenylalanin)

die Berechnung der prozentualen Zusammensetzung des α-Kristallins wurde deshalb für den Tyrosin-Phenylalaningipfel ein mittleres Molekulargewicht von 173 zugrunde gelegt. — Die basischen Aminosäuren, die in einem getrennten Arbeitsgang an einer kleinen Säule getrennt werden, wurden wie folgt in die Berechnung der prozentualen Zusammensetzung des Proteins einbezogen: Zunächst wurde für die Analyse die gleiche Menge der gleichen Ausgangslösung verwendet. Der vor den basischen Aminosäuren austretende Tyrosin-Phenylalaningipfel dient als Bezugsgröße und als Kontrollgröße. Bei

gleicher Ausgangslösung mußte der Tyrosin-Phenylalanin-Gipfel bzw. die in dem Gipfel enthaltene Aminosäurenmenge bei der 100 cm-Säule und der 15 cm-Säule gleich groß sein.

Abgesehen von dem Tyrosin-Phenylalanin-Gipfel waren die Aminosäuregipfel der Säulenchromatogramme stets so gut getrennt, daß sie ohne Schwierigkeiten voneinander unterschieden werden konnten. Der Nullwert erhob sich nicht wesentlich über die Basislinie des Chromatogrammes. Die Lage der einzelnen Aminosäuregipfel im Chromatogramm wurde mit einem synthetischen Aminosäuregemisch überprüft.

Anzeichen für das Vorliegen weiterer Aminosäuren ergaben sich in dem HCl- und dem HCl-HCOOH-Hydrolysat nicht. Bei der Chromatographie des oxydierten, hydrolysierten α-Kristallins traten dagegen 1 oder 2 sehr flache Gipfel auf, die keinen bekannten Aminosäuren zugeordnet werden konnten. Es handelt sich dabei höchstwahrscheinlich um Abbauprodukte von Aminosäuren des α-Kristallins, die bei der Perameisensäureoxydation entstanden sind. Es wurden keine Versuche unternommen, diese Stoffe näher zu charakterisieren. Die Abnahme des Tyrosin-Phenylalaningipfels nach der Perameisensäureoxydation deutet aber darauf hin, daß wahrscheinlich unter anderem Tyrosin bei der Oxydation nicht unbeeinflußt bleibt. Während in den Hydrolysaten des α-Kristallins kein Cystin nachgewiesen werden konnte, läßt sich nach Oxydation des α-Kristallins mit Perameisensäure Cysteinsäure im Hydrolysat ohne Schwierigkeiten bestimmen. Es ergab sich für das oxydierte α-Kristallin ein Cysteinsäuregehalt von 1,9%. Da bei der Oxydation aus einem Cystinrest 2 Cysteinsäurereste entstehen, beträgt der Cystingehalt des α-Kristallins 0,95%. — Diese geringe Menge Cystin dürfte bei der Hydrolyse des nichtoxydierten α-Kristallins zerstört worden sein.

Von der auf die Säule aufgebrachten Aminosäuremenge werden nach der chromatographischen Trennung in der Regel 98% wiedergefunden, wenn man sich auf die Differenz zwischen den eingesetzten und den wiedergefundenen Leucinäquivalenten bezieht. Nimmt man als Maß die eingesetzte Menge an α-Kristallin in Milligramm, so liegt die wiedergefundene Menge bei 94%. Die in der Bilanz fehlenden 2% dürften auf die bei der Elution der Säulen zwischen den Aminosäuregipfeln unvermeidlicherweise austretenden, analytisch nicht erfaßbaren Aminosäuremengen zurückzuführen sein. Dazukommen bei Bezug auf die eingesetzte Menge α-Kristallin die Verluste bei der Hydrolyse (z. B. Tryptophan).

In Tabelle 7 sind die bisher in der Literatur mitgeteilten Aminosäureanalysen des α-Kristallins unseren Ergebnissen gegenübergestellt. In jedem Falle war die Rinderlinse der Ausgangspunkt für die α-Kristallindarstellung. Die Unterschiede zwischen den Analysenergebnissen können sowohl auf Unterschiede in den Darstellungsverfahren und der Reinigung des α-Kristallins, als auch auf die Bestimmungsverfahren

zurückzuführen sein. Bei den von den älteren Autoren erhobenen Befunden ist zu bedenken, daß zu jener Zeit die Technik der Aminosäuretrennung noch wenig fortgeschritten war. Die ganzen aus der Eiweißchemie nicht mehr wegzudenkenden Verfahren wie Chromatographie, Elektrophorese usw. sind erst in den letzten Jahren entwickelt worden. Jene Autoren waren dagegen noch auf langwierige und zum Teil verlustreiche chemische Methoden angewiesen.

Tabelle 7. *Gegenüberstellung der von uns ermittelten Aminosäurezusammensetzung des α-Kristallins mit Literaturbefunden*

Angaben in Prozent des Proteins. 1: nach JESS, 2: nach KRAUSE, 3: nach SCHAEFFER, 4: nach FIRFAROWA, 5: vorliegende Untersuchung.

	1	2	3	4	5[1]
Alanin	3,6	—	—	3,1	3,2
Arginin	8,0	11,2	10,6	6,7	8,5
Asparaginsäure	1,2	—	7,5	5,5	8,7
Cystin	2,3	1,1	1,4	0,3	0,95
Glutaminsäure	3,6	1,9	11,4	16,9	12,2
Glycin	0,0	—	—	3,5	7,4
Histidin	3,8	3,7	3,7	7,5	3,6
Isoleucin	5,7	—	5,8	20,0	3,7
Leucin	5,7	—	7,7		7,8
Lysin	3,8	—	4,8	4,8	12,4
Methionin	—	—	1,6	1,7	0,1
Phenylalanin	5,5	—	10,6	11,2	11,1
Tyrosin	3,6	5,3	5,4	8,1	
Prolin	1,8	—	—	5,2	6,1
Serin	—	—	—	5,5	7,0
Threonin	—	—	4,4	2,8	2,6
Tryptophan	—	0,9	2,5	1,5	—
Valin	0,9	—	5,3	5,4	1,4
Insgesamt	49,5	24,1	82,7	109,7	96,7

[1] Die Werte ergeben sich aus Tabelle 5, Mittelwerte und Umrechnung auf eine wiedergefundene Menge α-Kristallin von 95%.

Übereinstimmung der Prozentgehalte liegt beim *Alanin* vor. Die *Arginin*werte sind bei SCHAEFFER deutlich höher als bei den anderen Autoren (wenn man von KRAUSE absieht). Bei *Asparaginsäure* stimmen unsere Werte gut mit denen von SCHAEFFER überein, während die von FIRFAROWA niedriger liegen. Übereinstimmung zwischen unseren Befunden und denen von SCHAEFFER sind auch bei *Glutaminsäure* zu verzeichnen, von der FIRFAROWA bedeutend mehr findet. Die Differenzen des Glutaminsäure- und des Asparaginsäuregehaltes bei FIRFAROWA gegenüber denen von SCHAEFFER und gegenüber unseren Ergebnissen sind vermutlich auf die Bestimmungstechnik zurückzuführen. FIRFAROWA bediente sich der Dinitrophenylderivate der Aminosäuren (DNP-Aminosäuren) für die quantitative Bestimmung, die papierchromatographisch getrennt und anschließend photometrisch bestimmt wurden. Die Trennung von DNP-Asparaginsäure und DNP-Glutaminsäure ist aber in den verwendeten Lösungsmittelsystemen (n-Butanol/0,1% Ammoniak-Phosphatpuffer, 1,5 m p_H 6) nicht einwandfrei möglich. Das ist auch aus dem von FIRFAROWA gezeigten Chromatogramm ersichtlich. So ist es leicht möglich, daß sich das Verhältnis von Glutaminsäure

zu Asparaginsäure nicht mit Sicherheit feststellen läßt. Diese Vermutung wird durch die Tatsache bestätigt, daß die Summe der Prozentzahlen für Asparaginsäure und Glutaminsäure bei allen 3 Autoren annähernd übereinstimmt. Die Unterschiede in den Prozentzahlen des *Cystins* sind zwar nicht groß. Da aber Cystin nur in geringer Menge im α-Kristallin vorkommt, sind die Differenzen absolut gesehen doch erheblich. Die Ursache für die Abweichungen können sowohl auf geringe, im untersuchten α-Kristallin noch enthaltene Mengen β-Kristallin mit seinem höheren Cystingehalt bedingt sein, als auch auf methodische Schwierigkeiten zurückzuführen sein. Es ist bekannt, daß Cystinbestimmungen in Proteinen besonders deshalb schwierig sind, weil bei der Hydrolyse immer mit Cystinverlusten zu rechnen ist. Aus diesem Grunde ist es vorteilhaft, vor der Hydrolyse das Cystin des Proteins zu Cysteinsäure zu oxydieren, wie wir es bei unseren Analysen durchgeführt haben. Cysteinsäure läßt sich leichter abtrennen und bestimmen, und Verluste bei der Hydrolyse sind nicht zu befürchten. Aus den angeführten Gründen halten wir dehalb die Cystinwerte von Firfarowa für etwas zu niedrig.

Glycin wurde nur von Firfarowa und von uns im α-Kristallin gefunden. Wir fanden fast doppelt so viel Glycin. Eine einleuchtende Erklärung für diese Differenz kann nicht gegeben werden. Unsere *Histidin*werte stimmen gut mit denen der anderen Autoren überein. Lediglich Firfarowa findet etwa doppelt so viel Histidin. Unsere *Leucin*analysen führten zu gleichen Ergebnissen wie die von Schaeffer, während unsere *Isoleucin*werte niedriger liegen. Firfarowa bestimmt beide Aminosäuren als Summe. Die Summe beider Aminosäuren bei Schaeffer und bei uns bleibt beträchtlich unter den von Firfarowa angegebenen Ergebnissen. Die Zahlen für *Lysin* stimmen in den Literaturangaben gut überein. Lediglich unsere Werte liegen etwa 2,5mal so hoch. Unsere Lysinanalysen schwankten ziemlich stark (vgl. Tabelle 5). Möglicherweise haben wir in dem Lysingipfel wechselnde Mengen Ammoniak mit erfaßt, der in diesem Bereich ebenfalls eluiert wird. Diese Frage müßte noch geklärt werden. Unsere *Methionin*werte liegen in jedem Falle unter denen der anderen Autoren. Während in den Hydrolysaten des unbehandelten α-Kristallins 0,1% Methionin gefunden wurden, ergab die Bestimmung der Methioninsulfoxyde in den Hydrolysaten des oxydierten α-Kristallins 0,4%. Die von Schaeffer und Firfarowa angeführten Zahlen liegen aber bei 1,6 bzw. 1,7%. Worauf die Differenzen beruhen, kann nicht angegeben werden. *Tyrosin* und *Phenylalanin* konnten wir nur als Summe bestimmen, wobei wir zu niedriger liegenden Prozentzahlen kamen als Schaeffer und Firfarowa, während unsere Zahlen über denen von Jess lagen. *Prolin* fanden wir in etwa gleichen Mengen wie Firfarowa, desgleichen *Serin* und *Threonin*. Schaeffer gibt niedrigere Threoninwerte an; Prolin und Serin wurden

von ihm nicht bestimmt. Die Ergebnisse der *Valin*bestimmung stimmen bei FIRFAROWA und SCHAEFFER überein. Wir fanden bedeutend weniger. Vermutlich ist das auf die besondere Beständigkeit der Valinpeptide zurückzuführen. Da wir zur Vermeidung von Verlusten an Aminosäuren bei der Hydrolyse bewußt möglichst kurze Hydrolysezeiten wählten, ist es möglich, daß nicht alle valinhaltigen Peptide hydrolysiert und deshalb bei der Analyse zu niedrige Valinwerte gefunden wurden.

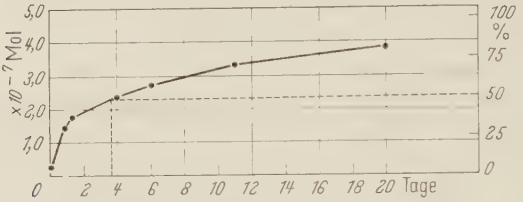


Abb. 7. Partialhydrolyse von α-Kristallin mit konzentrierter Salzsäure (37 %ig) bei 37°. Einwaage 5 mg, + 1,2 ml HCl, Entnahme von je 0,1 ml (= 0,417 mg), auffüllen auf 10 ml, davon 1 ml zur Amino-N-Bestimmung. Ergebnis: 0,5 Std = 0,15; 20 Std = 1,50; 32 Std = 1,80; 4 Tage = 2,50; 6 Tage = 2,80; 11 Tage = 3,40; 20 Tage = 3,90; Totalhydrolysat = $4{,}76 \times 10^{-7}$ Mol. Die Zunahme des Amino-N ist in der Kurve graphisch dargestellt

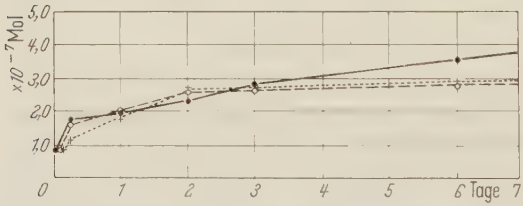


Abb. 8. Abbau von α-Kristallin mittels Pepsin (●——●), Trypsin (o — — — o) oder Chymotrypsin (+ ----- +). Die Zunahme des Aminostickstoffs während der Proteolyse ist in der Kurve veranschaulicht

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß zwischen den Analysenergebnissen von SCHAEFFER und denen von uns weitgehende Übereinstimmung besteht. Auch die Analysendaten von FIRFAROWA liegen für die meisten Aminosäuren im gleichen Bereich, allerdings sind auch einige größere Abweichungen zu verzeichnen. Wie gesagt können die Differenzen sowohl auf Unterschiede in dem dargestellten α-Kristallin, als auch auf methodische Ungenauigkeiten bei der Trennung und der Analyse der Aminosäuren zurückzuführen sein. Da nach BRAUNITZER bei Anwendung der säulenchromatographischen Technik die Genauigkeit einer Proteinanalyse nicht mehr vom Meßverfahren abhängt, sondern die Hydrolyse der begrenzende Faktor ist, müßte in Zukunft besonders den Hydrolysebedingungen des α-Kristallins verstärkte Aufmerksamkeit gewidmet werden, indem durch systematische Variation der Hydrolysezeiten und Extrapolation auf die Zeit Null die Schwierigkeiten umgangen werden, die durch die unterschiedliche Beständigkeit der verschiedenen Peptidbindungen und die bei der Hydrolyse auftretenden Aminosäureverluste entstehen.

3. Partielle Hydrolyse des α-Kristallins. Der hydrolytische Abbau des α-Kristallins mit konzentrierter Salzsäure bei 37° verlief nach der in Abb. 7 wiedergegebenen Kurve. Aus der Abbildung ergibt sich, daß die

„Halbwertszeit", d.h. die Zeit, die zur Spaltung von 50% aller im Protein enthaltenen Peptidbindungen nötig ist, beim α-Kristallin etwa $3^1/_2$ Tage beträgt (Ward). Über die Zunahme des Aminostickstoffs bei der enzymatischen Hydrolyse des α-Kristallins mit Pepsin, Trypsin oder Chymotrypsin unterrichten die Tabelle 8 und die Abb. 8. Die Unterschiede in der Amino-N-Zunahme beim Abbau des α-Kristallins mit den verschiedenen Fermenten sind nicht sehr wesentlich. Mit Chymotrypsin und Trypsin lassen sich etwa 15%, mit Pepsin etwa 20% der im α-Kristallin enthaltenen Peptidbindungen spalten. Während der hydrolytische Abbau des α-Kristallins mittels Chymotrypsin oder Trypsin nach 2tägiger Bebrütung praktisch zum Stillstand kommt, d.h. keine weitere Zunahme des Amino-N zu verzeichnen ist, steigt der Amino-N bei Verwendung des Pepsins laufend weiter an. Der Amino-N-Gehalt der Kontrollansätze (α-Kristallin +0,3 n HCl bzw. + Phosphatpuffer p_H 7,8, Trypsin, Chymotrypsin bzw. Pepsin + Wasser) blieb währendder Bebrütung unverändert. — Ebensowenig veränderte sich in den Kontrollansätzen und den Versuchsansätzen der Gehalt an Gesamt-N während der Bebrütung.

Tabelle 8. *Abbau von α-Kristallin mittels Pepsin, Trypsin oder Chymotrypsin*

Angegeben ist die Menge an Amino-N (in Leucinäquivalenten) nach den verschiedenen Bebrütungszeiten. Die Amino-N-Werte der Kontrollansätze (Pepsin, Trypsin bzw. Chymotrypsin + Wasser) blieben bei der Bebrütung unverändert und wurden von den Versuchsansätzen abgezogen.

Bebrütungsdauer	Pepsin	Trypsin	Chymotrypsin
0,5 Std	$0{,}88 \times 10^{-7}$	0,89	0,88
6 Std	1,74	1,81	1,15
24 Std	1,93	1,98	1,83
2 Tage	2,33	2,63	2,70
3 Tage	2,84	2,71	2,70
6 Tage	3,56	2,85	2,80

Im papierelektrophoretischen Verhalten unterschieden sich die drei enzymatischen Hydrolysate des α-Kristallins erheblich. Die Ergebnisse sind am besten aus Abb. 9 ersichtlich. Während zwischen dem tryptischen und dem chymotryptischen Hydrolysat gewisse unverkennbare Ähnlichkeiten bestehen, zeigt das peptische Hydrolysat ein völlig anderes Verhalten. In den Elektrophorogrammen ist deutlich zu erkennen, wie bei steigender Einwirkungsdauer das α-Kristallin immer weiter aufgespalten wird. Nach 30 min Bebrütung sind 5 Fraktionen zu erkennen; nach 6stündiger Einwirkung des Pepsins zeichnen sich 8 Fraktionen ab; nach 24stündiger Proteolyse läßt sich das Hydrolysat in 10 deutlich voneinander abgesetzte Fraktionen trennen. Damit ist gleichzeitig die bestmögliche elekrophoretische Trennung erreicht. Bei länger dauernder Fermenteinwirkung verbreitern sich die Banden und die Fraktionen gehen wieder mehr ineinander über[1].

[1] Gleiche Mengen der Kontrollansätze zeigen nach Elektrophorese keinerlei anfärbbare Zonen.

Über die Eigenschaften der einzelnen elektrophoretisch unterscheidbaren Fraktionen lassen sich noch keine Aussagen machen. Nachdem in

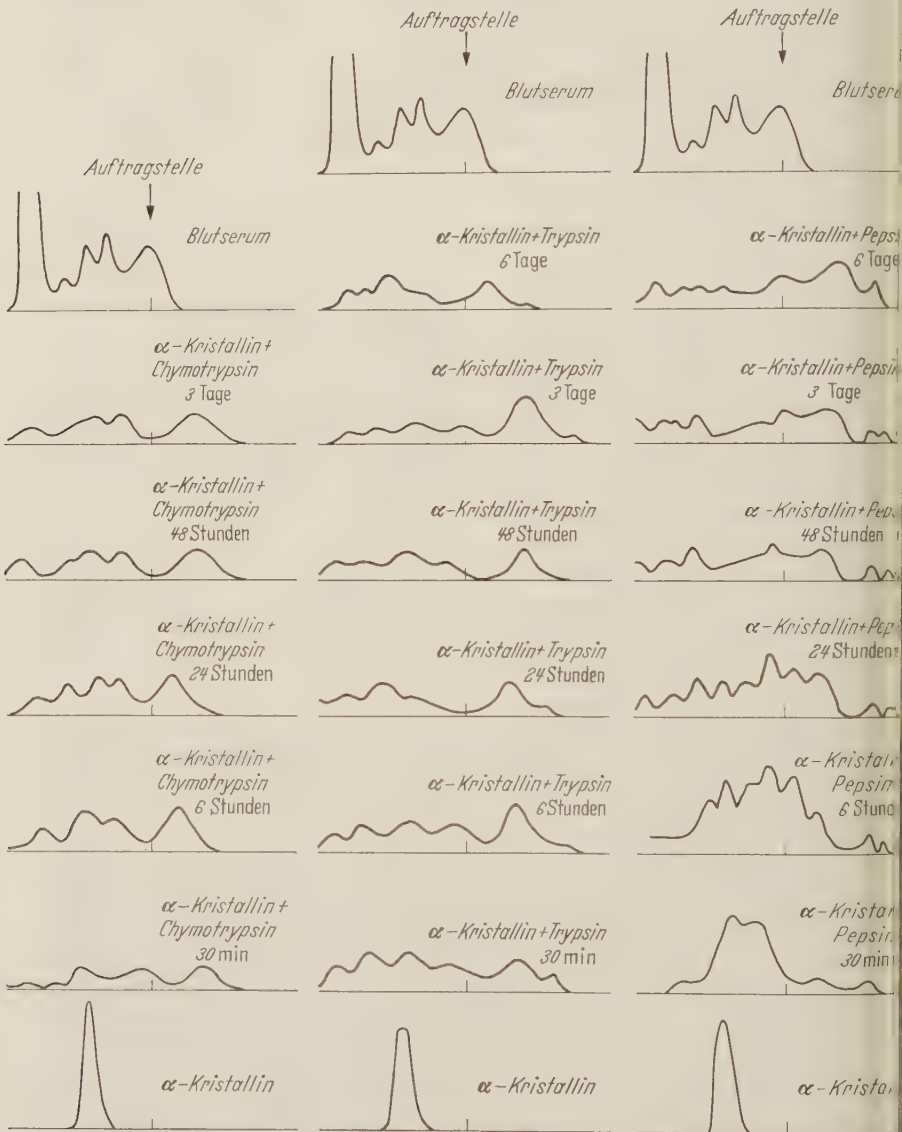


Abb. 9. Einwirkung von Pepsin, Trypsin oder Chymotrypsin auf α-Kristallin. Papierelektrophoretische Analyse nach verschiedenen Bebrütungszeiten. Die Kurven ergeben sich bei der Auswertung der Papierelektrophorogramme im durchfallenden Licht mittels eines Extinktionsschreibers

der Elektrophorese aber eine Möglichkeit aufgezeigt wurde, enzymatische, insbesondere peptische Hydrolysate des α-Kristallins in einzelne Fraktionen aufzutrennen, dürfte es nicht allzu schwierig sein, einzelne Fraktionen auf diese Weise präparativ darzustellen (z.B. durch kontinuierliche Elektrophorese nach Grassmann oder durch Säulenchromatographie) und dann näher zu charakterisieren. Auf diese Weise könnten weitere Befunde zur Strukturaufklärung des α-Kristallins erhoben werden.

Zusammenfassung

1. Aus Rinderlinsen dargestelltes α-Kristallin wurde papierelektrophoretisch und durch Bestimmung der N-terminalen Aminosäuren auf seine Einheitlichkeit geprüft. Es konnten keine Anhaltspunkte für das Vorliegen von Beimengungen anderer Proteine im α-Kristallin gefunden werden.

2. Die Bestimmung der elektrophoretischen Beweglichkeit des α-Kristallins nach Wael ergab einen Mittelwert von $3{,}8 \times 10^{-5}$ cm^2 V^{-1} sec^{-1} (Veronalpuffer p_H 8,6).

3. Glutaminsäure liegt im α-Kristallin N-terminal vor. Bei der Bestimmung der N-terminalen Aminosäuren ließen sich daneben auch sehr geringe Mengen DNP-Serin, DNP-Glycin, DNP-Threonin, DNP-Alanin und DNP-Leucin nachweisen, die aber vermutlich auf Fehlreaktionen zurückzuführen sind.

4. Von 17 qualitativ nachgewiesenen Aminosäuren des α-Kristallins wurden 16 quantitativ nach Stein und Moore bestimmt. Von der eingesetzten Menge α-Kristallin konnten auf diese Weise 95—98% bestimmten Aminosäuren zugeordnet werden. Die Ergebnisse der quantitativen Aminosäurebestimmung werden mit den bisher bekannten Analysedaten verglichen und die Fehlermöglichkeiten diskutiert.

5. Bei enzymatischer Partialhydrolyse des α-Kristallins mit Pepsin, Trypsin oder Chymotrypsin erhält man Reaktionsgemische, die sich papierelektrophoretisch in einzelne Fraktionen unterschiedlicher Beweglichkeit trennen lassen.

Literatur

Bloemendal, H., and G. Ten Cate: N-terminal amino acids of bavine eye lens proteins. Nature (Lond.) **181**, 340 (1958).

Bowden, C. H.: An improved solvent combination for amino acid chromatography. Clin. chim. Acta **4**, 539 (1959).

Braunitzer, G.: Vollautomatische, quantitative Aminosäure-Bestimmung. Angew. Chem. **72**, 485 (1960).

Cleghorn, R. A., u. L. Jendrassik: Photometrische Stickstoffbestimmung. Biochem. Z. **274**, 189 (1934).

Cramer, F.: Papierchromatographie. Weinheim 1954.

Firfarowa, K. F.: Aminosäurezusammensetzung und endständige Aminosäuren von α-Krixtallin. [Russisch.] Биохимия **23**, S. 129 (1958).
Francois, J., and M. Rabaey: The protein composition of the human lens. Amer. J. Ophthal **44**, 347 (1957).
— — Agar microelectrophoresis at high tension of soluble lens proteins. A.M.A. Arch. Ophtlal. **61**, 351 (1959).
— — et R. J. Wieme: Bull. Soc. franc. Ophthal. **67**, 26 (1954).
Hanson, H., u. J. Methfessel: Zur Spezifität der Peptidaseaktivität der Rinderlinse. Acta biol. med. germ. **1**, 414 (1950).
Hoppe-Seyler-Thierfelder: Untersuchung der Organe, Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen. In Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse, Bd. 5. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
Jess, A.: Die moderne Eiweißchemie im Dienste der Starforschung, 2. Teil. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **109**, 470 (1922).
— Zur vergleichenden Chemie der Hornhaut und der Leberhaut des Auges. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **112**, 489 (1923).
Koch, G., u. W. Weidel: Über die Receptorsubstanz für den Phagen T 5. IV. Mitt.: Eine einfache Methode zur quantitativen Bestimmung von Aminosäuren und ihre Anwendung für Vergleiche zwischen Receptorsubstanz und mutativem Abwandlungsprodukt. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **303**, 213 (1956).
Krause, A. C.: Zit. in J. Nordmann, Biologie du cristallin. Paris 1954.
Mörner, C. T.: Untersuchungen der Proteinsubstanzen in den leichtbrechenden Medien des Auges. I. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **18**, 61 (1894).
Moore, S., and W. H. Stein: Chromatography of amino acids on sulphonated polystyrene resins. J. biol. Chem. **192**, 663 (1951).
— — A modified Ninhydrin Reagent for the Photometric Determination of Amino Acids and related Compounds. J. biol. Chem. **211**, 907 (1954).
Otto, J., u. R. Hähnel: Der Peptidasegehalt der Linse bei Katarakt. Klin. Mbl. Augenheilk. (im Druck).
Resnik, R. A.: Lens proteins. I. α-Cristallin of calf lens. Amer. J. Ophthal. **44**, 357 (1957).
Sanger, F.: The arrangement of amino acids in proteins. Advance Protein Chem. **7**, 1 (1952).
Schaeffer, A. J., et S. Shankman: Zit. in J. Nordmann, Biologie du cristallin. Paris 1954.
Schram, E., S. Moore and E. J. Bigwood: Chromatographic determination of cystine as cysteic acid. Biochem. J. **57**, 33 (1952).
Süllmann, H.: In Flaschenträger-Lehnartz, Physiologische Chemie, Bd. 2a. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
Tiselius, A.: Elektrophorese und Chromatographie von Eiweißkörpern und Polypeptiden. Angew. Chem. **67**, 245 (1955).
Wael, W. H. de, and K. Punt: Determination of the electrophoretic mobility of hemoglobine ba paper electrophoresis. Clin. chim. Acta **2**, 403 (1957).

Prof. Dr. R. Thiel, Universitäts-Augenklinik
Frankfurt a. M., Ludwig Rehn-Str. 14

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 303—308 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. Sachsenweger) und der Neurochirurgischen Universitätsklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. Merrem)

Das Elektroretinogramm bei Stauungspapille

Von

W. Lehnert und W. Thieme

Mit 3 Textabbildungen

1. Problemstellung

Die Diagnose und Differentialdiagnose einer Stauungspapille macht in vielen Fällen, besonders im Beginn, noch erhebliche Schwierigkeiten. Dies veranlaßte uns, die Möglichkeit zu untersuchen, inwieweit das Elektroretinogramm bei der Diagnose einer Stauungspapille helfen kann.

Die Mitteilungen in der Literatur über das Elektroretinogramm bei Stauungspapille sind außerordentlich spärlich. Hinweise auf das Elektroretinogramm bei Stauungspapille finden sich eigentlich nur bei Henkes, der in einem Fall ein sog. supernormales Elektroretinogramm fand, also eine Überhöhung der b-Wellen-Potentiale. Die übrigen Mitteilungen (Karpe, Straub u.a.) beschrieben bei Sehnervenleiden ein normales Elektroretinogramm, ohne die Stauungspapille zu erwähnen. Beavieux, Bersière, Faure, Chabot untersuchten die objektive Flimmer-Verschmelzungsfrequenz und fanden eine isolierte Abnahme ohne sonstige Elektroretinogrammveränderung.

Fast allgemein wird heute die Granitsche Deutung des Elektroretinogrammes mit seiner a-, b-, c- und d-Welle anerkannt. Danach soll die b-Welle durch Summation einer positiven Komponente, P II, und einer negativen Komponente, P III, entstehen. Die negative Komponente P III soll außerdem am Beginn die a-Welle hervorbringen. Die später einsetzende Komponente P I soll vorwiegend an der Entstehung der c-Welle beteiligt sein, die allerdings zur Zeit in der klinischen Elektroretinographie keine Verwendung findet. Granit nimmt als Ursprungsort für P III und P I die Retina allein an. Lediglich an der Komponente P II sollen Potentialschwankungen im Opticus beteiligt sein.

2. Untersuchungsmethode

Untersucht werden die Elektroretinogramme von 20 Stauungspapillen und die Ergebnisse mit 20 Elektroretinogrammen von augengesunden Patienten verglichen. Das Alter der Patienten lag in beiden Untersuchungsreihen zwischen 20 und 50 Jahren. Bei den Stauungspapillen handelt es sich in allen Fällen um beginnende Formen, die ophthalmoskopisch keine Zeichen einer Opticusatrophie boten. Die

Prominenz der Stauungspapille war unterschiedlich, sie betrug 2—6 Dioptrien. Ursache der Stauungspapille waren in allen Fällen intrakranielle Neoplasmen, und zwar 8mal Tumoren des Kleinhirns, 5mal Tumoren des Kleinhirnbrückenwinkels und vierten Ventrikels, 2mal Tumoren der Epiphyse, 2mal Pons-Tumoren und je einmal Tumoren im Hinterhaupt und Scheitellappen und im Bereich der Stammganglien. Als normale Patienten wurden nur die angesehen, die ohne Korrektion eine normale Sehschärfe und normales Gesichtsfeld aufwiesen und weder an den brechenden Medien noch am Augenhintergrund einen pathologischen Befund boten.

Nach 20—30 min Dunkeladaptation wurde das Elektroretinogramm mittels einer Haftschale nach Henkes abgeleitet. Der Haftschalenhals war mit einer lichtundurchlässigen Hülse vor dem Reizblitz geschützt, um lichtelektrische Effekte auszuschließen. Als aktive Elektrode wurde eine chlorierte Silberelektrode in der Haftschale benutzt. Die indifferente Elektrode wurde etwa 1—$1^1/_2$ cm vom temporalen Lidwinkel mit Bentonitepaste angeklebt. Als Reiz fand ein Elektronenblitz verschiedener Intensitäten von 0,5—17 Ws Verwendung, der von einem für die höheren Intensitäten umgebauten Strobotest der Firma Schwarzer geliefert wurde. Das Reizlicht wurde aus einer Entfernung von 30 cm gegeben. Zur Registrierung und Verstärkung dienten RC-Verstärker, ein Elektrencephalograph der Firma Schwarzer. Bei der Registrierung verwendeten wir eine Zeitkonstante von 0,3 sec, eine Frequenzblende von 70 Hz und eine Papiergeschwindigkeit von 50 mm pro Sekunde.

Gemessen wurden die Höhen der a- und b-Wellen bei den Blitzintensitäten von 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 und 17 Ws. Die Messungen wurden grundsätzlich von der Grundlinie aus vorgenommen.

Außerdem bestimmten wir die objektive Flimmer-Fusionsfrequenz bei Blitzreizen von 0,25 Ws und 100 mm pro Sekunde Papiergeschwindigkeit und die Latenzzeit der a- und b-Wellen sowie die Kulminationszeit der b-Wellen bei Blitzreizen von 2,0 Ws und 100 mm pro Sekunde Papiergeschwindigkeit.

3. Ergebnisse

Die Höhen der a- und b-Wellen wurden auf einem Diagramm eingetragen, auf der Ordinate die Blitzintensität logarithmisch, auf der Abszisse die Höhen der a- und b-Wellen linear. Die Mittelwerte von 3—5 Einzelmessungen dieser Höhen wurden als Kurven eingezeichnet. Wie bekannt, verändern sich bei Blitzreizen steigender Intensitäten die Höhen der a- und b-Wellen, und zwar nehmen die b-Wellen zugunsten der a-Wellen an Höhe ab. Etwa bei Blitzreizen von 17 Ws, je nach Versuchsanordnung, haben die a- und b-Wellen die gleiche Höhe. Bei weiterer Erhöhung des Blitzreizes nehmen die Höhen der a-Wellen weiterhin zu, während die der b-Wellen abnehmen. Es kommt daher bei der Aufzeichnung als Kurve bei etwa 17 Ws zu einer Kreuzung der a- und b-Wellenkurven. Nach Schmöger kann neben der Registrierung mit verschiedenen Blitzintensitäten die Aufzeichnung dieser Mittelwertskurven von großem Wert sein.

Abb. 1 zeigt zunächst die Ergebnisse bei normalen Augen. Die Kreuzungspunkte der zusammengehörigen Kurven sind markiert, soweit

sie nicht außerhalb der Abbildung liegen. Trotz der außerordentlichen Streubreite gruppieren sich diese Kreuzungspunkte um den Wert von 17 Ws.

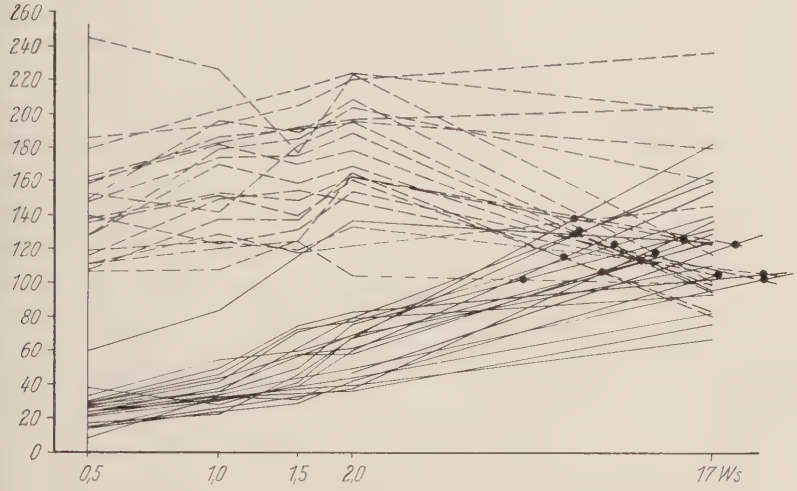


Abb. 1. Höhen der a- und b-Wellen im Elektroretinogramm von gesunden Augen. ——— Höhen der a-Wellen; — — — Höhen der b-Wellen

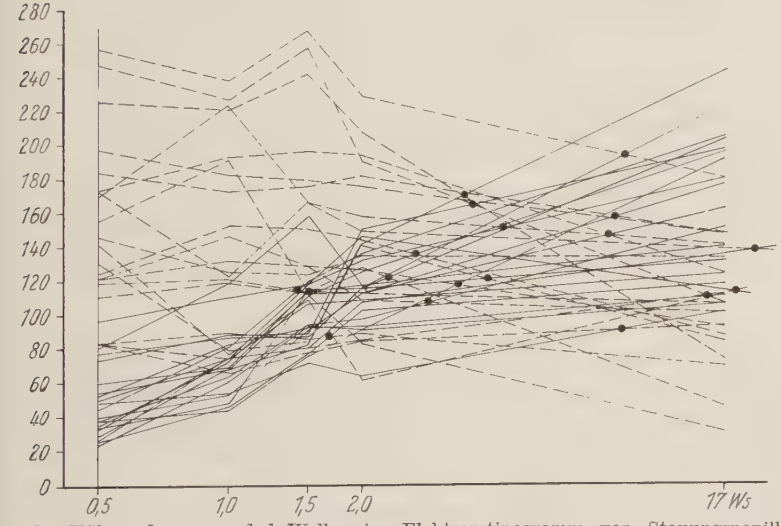


Abb. 2. Höhen der a- und b-Wellen im Elektroretinogramm von Stauungspapillen. ——— Höhen der a-Wellen; — — — Höhen der b-Wellen

Abb. 2 zeigt in der gleichen Form die Ergebnisse bei den Stauungspapillen. Deutlich ist hierbei eine Verlagerung der Kreuzungspunkte nach den niederen Intensitäten zu bemerken.

Noch eindrucksvoller wird diese Verlagerung der Kreuzungspunkte auf Abb. 3, bei der die Mittelwerte der a- und b-Wellenkurven eingetragen wurden.

Die Latenzzeiten der a- und b-Wellen sowie die Kulminationszeiten der b-Welle waren bei den Stauungspapillen-Elektroretinogrammen im Vergleich zu den Normal-Elektroretinogrammen nicht verändert. Sie lagen für die Latenzzeit a im Mittel bei 11 m/sec, für Latenzzeit b im Mittel bei 29 m/sec, für die Kulminationszeit b im Mittel bei 47 m/sec.

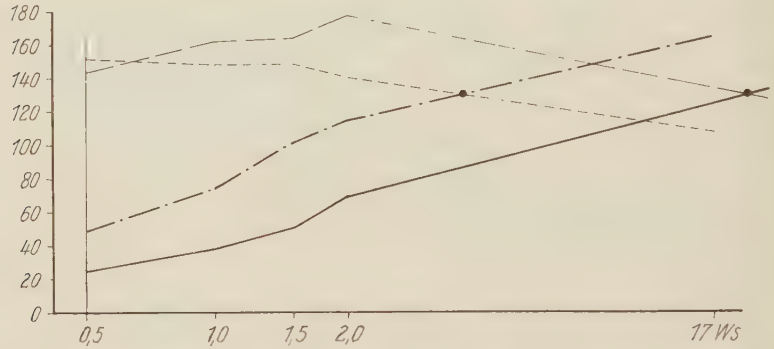


Abb. 3. Mittelwertskurven der a- und b-Wellenhöhen im Elektroretinogramm von gesunden Augen. ——— Höhen der a-Wellen; — — — Höhen der b-Wellen; von Stauungspapillen: — • — • — Höhen der a-Wellen; ------ Höhen der b-Wellen

Bei Bestimmung der objektiven Flimmer-Fusionsfrequenz lagen die Mittelwerte beim Normalen bei 15,6 Hz, bei den Stauungspapillen bei 18,3 Hz. Diese Mittelwerte liegen etwas niedriger als die in der Literatur beschriebenen. Dies mag seine Ursache in den unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen (Blitzintensität, Adaptationszustand) haben. Auch hier streuen die Werte bei beiden Untersuchungsreihen ineinander.

Diskussion

Im Gegensatz zu den bisherigen Mitteilungen fanden wir bei unseren Untersuchungen das Elektroretinogramm bei Stauungspapille offensichtlich verändert, sofern man eine größere Reihe von Befunden zusammen auswertet. Abweichungen vom Normalen ergaben sich in Form einer Erhöhung der a-Wellen-Potentiale und Erniedrigung der b-Wellen-Potentiale. Diese Veränderungen treten allerdings erst dann zutage, wenn man mit Reizblitzen verschiedener Intensität arbeitet und die Ergebnisse als Kurven aufzeichnet.

Leider zeigt die Betrachtung der Einzelkurven eine außerordentlich hohe Streubreite der a- und b-Wellenhöhen. Dies ist wahrscheinlich verursacht durch individuelle Ruhepotentialdifferenzen, auf die Kühne

und Steiner, Müller-Limmroth und Lemaitre schon hingewiesen haben. Sie beweist, wie vorsichtig man bei der Beurteilung von kleinen Höhendifferenzen der a- und b-Wellen im Elektroretinogramm sein muß. Das gleiche gilt für die Ergebnisse der objektiven Flimmer-Fusionsfrequenz.

Diese erhebliche Streuungsbreite der Ergebnisse beeinträchtigt den diagnostischen Wert der Veränderung sehr. Sie liegen bei den Stauungspapillen noch innerhalb des beim Normalen Möglichen. Aus diesen Gründen sind im Augenblick die Veränderungen des Elektroretinogrammes bei Stauungspapille im Einzelfall diagnostisch nur selten verwertbar.

Zusammenfassung

Untersucht wurde das Elektroretinogramm bei 20 Stauungspapillen und die Ergebnisse mit jenen von 20 normalen Elektroretinogrammen verglichen. Die Höhen der a- und b-Wellen bei Blitzreizen verschiedener Intensität wurden als Kurven dargestellt und die Latenzzeiten der a- und b-Wellen sowie die Kulminationszeiten der b-Wellen gemessen und die objektive Flimmer-Fusionsfrequenz bestimmt. Es fanden sich geringgradige Erhöhungen der a-Wellen und Erniedrigung der b-Wellen, wodurch es bei der Kurvenaufzeichnung zu einer Verlagerung der Schnittpunkte der a- und b-Wellenkurven in Richtung der niederen Blitzintensitäten kommt.

Die gefundenen Latenz- und Kulminationszeiten zeigten keine Differenzen. Die objektive Flimmer-Fusionsfrequenz lag für die Stauungspapillen etwas höher als beim Normalen.

Die Streubreite der Ergebnisse ist allerdings so erheblich, daß im Einzelfall das Elektroretinogramm als diagnostisches Hilfsmittel bei der Stauungspapille ungeeignet erscheint.

Literatur

Beauvieux, J., Ed. Bessière, J. Faure et J. Chabot: Technique d'enregistrement des potentiels rétiniens. L'électro-rétinogramme normal chez l'homme. Bull. Soc. Ophtal. France **1951**, 852.

Dollfus, M. A., et A. Chalvignac: L'electrorétinographie et ses applications à la clinique. Sem. Hôp. Paris **32**, 1325 (1952).

— G. Krauthamer et A. Chalvignac: Note préliminaire sur un nouvel appareil de rétinographie et ses résultats. Arch. Ophtal. (Paris) **11**, 756 (1951).

Euzière, J., P. Passouant et R. Cazaban: Applications pratiques de l'électro-rétinographie. — Renseignements apportés par cette méthode au cours des rétinopathies et au cours de lésion du nerf optique. Rev. Oto-neuro-ophtal. **24**, 220 (1952).

Faure, J., J. Chabot et F. Dutertre: De l'étude des potentiels rétiniens; perspectives physiologiques; applications cliniques. Rev. neurol. **86**, 103 (1952).

Henkes, H. A.: The use of electroretinography in measuring the effect of vasodilatation. Angiology **2**, 125 (1951).
— Electroretinography. An evalution of the influence of the retinal an general metabolic condition on the electrical response of the retina. Amer. J. Ophthal. **43**, 67 (1957).
Ikemune, I.: Studien über den Ruhestrom und Aktionsstrom des Auges. (Japanisch mit deutscher Zusammenfassung.) Okayama-Igakkai-Zasshi **51**, 510 (1939).
Jacobson, J., and J. M. O'Brien: Electroretinography: a clinical survey. Amer. J. Ophthal. **35**, 1346 (1952).
Karpe, G.: The basis of clinical electroretinography. Diss. med. Stockholm 22. 5. 1945. Acta ophthal. (Kbh.) Suppl. 24 (1945).
— Apparatur und Methodik für die praktisch-klinische Registrierung des Elektroretinogramms. [Schwedisch.] Nord. Med. **33**, 570 (1947).
— Clinical electroretinography. Trans. ophthal. Soc. U.K. **69**, 237 (1950).
—, and A. Uchermann: The clinical electroretinogram. VII. The electroretinogram in circulatory disturbances of the retina. Acta ophthal. (Kbh.) **33**, 493 (1955).
Kohlrausch, W.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 12/II, S. 1463. 1931.
Kühne, W., u. J. Steiner: Über elektrische Vorgänge im Sehorgan. Unters. physiol. Inst. Heidelberg **4**, 1 (1881).
Monnier, M.: Electrophysiologie de l'oeil chez l'homme. Fortschr. Augenheilk. **2**, 35 (1953).
Müller-Limmroth, W.: Elektrophysiologie des Gesichtssinnes. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
—, u. M. Lemaitre: Über das Bestandpotential des Auges und seine Beziehungen zum Elektroretinogramm. Z. Biol. **105**, 348 (1953).
Sautter, H., u. W. Straub: Elektroretinographie. Symposium 26. u. 27. Mai 1956. Basel u. New York: S. Karger 1957.
Schmoeger, E.: Der variable Lichtreiz in der klinischen Elektroretinographie. Bibl. ophthal. (Basel) **48**, 48 (1957).
Vanysek, J.: Pathology of the electroretinogram. Ophthalmologica (Basel) **129**, 186 (1955).
Wirth, A.: Wesenszüge des Elektroretinogramms beim Menschen. [Italienisch.] Ann. Ottal. **76**, 109 (1950).

Dr. W. Lehnert und W. Thieme, Leipzig C 1, Liebigstr. 14, Univ.-Augenklinik

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung ereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen erden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht geben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen ur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der atbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch eue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß in Maschinenschrift, *einseitig und mit breitem Rand* geschrieben sein. ie Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzureichen.

Die Arbeiten sollen kurz und sprachlich klar abgefaßt sein. Ausführliche historische Einitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge ezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß n frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat ne ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist *eine* kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können cht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, ektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweisaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht erden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt rmieden werden. Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem stitut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.

Die *Abbildungen* sind auf das unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme w., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben erden können, werden zurückgewiesen. Knappe, klare Abbildungsunterschriften (Legenden) übrigen nochmalige Beschreibung im Text. Sie sind getrennt von den Abbildungen fortufend dem Manuskript im Anschluß an das Literaturverzeichnis beizufügen. Unzulässig ist e *doppelte* Darstellung in Abbildung *und* Kurve. Bereits veröffentlichte Abbildungen nnen nicht wiederholt werden. Ausnahmen hiervon sind nur in besonders begründeten llen möglich. *Farbige* Bilder können in der Regel keine Aufnahme finden, auch wenn sie chtig sind. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert rden können, genügt die Ablieferung sauberer, klarer Skizzen, die vom Verlag umgezeichnet rden. Bei Halbtonbildern (Photos, Mikrophotos, Röntgenbildern, Halbtonzeichnungen) d saubere, scharfe und tonwertreiche Originalvorlagen (Hochglanzabzüge von Originalotographien) notwendig. Besondere Wünsche des Autors hinsichtlich des linearen Verinerungs- und Vergrößerungsmaßstabes der Vorlagen sollen vermerkt werden.

Die *Beschriftung* der Abbildungen mit Buchstaben oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. e Hinweise hierfür sollen keinesfalls in der Abbildung selbst, sondern auf einem darübergenden transparenten Deckblatt angegeben werden. Dort sind auch Abstriche oder gnschte Bildausschnitte zu bezeichnen. Hinweispfeile oder -linien sind ebenfalls auf dem Deckatt anzubringen, wobei die Endpunkte durch Einstich mit einer feinen Nadel auf der runterliegenden Originalvorlage fixiert werden sollen. Es empfiehlt sich ferner, auf dem ckblatt wichtige Abbildungspartien zu kennzeichnen, damit die Kunstanstalt bei der zung ihr besonderes Augenmerk darauf richten kann.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, sind mit lständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical iodicals), Band- Seiten- und Jahreszahl in einem Literaturverzeichnis am Schluß der Arbeit ammenzustellen. Sie sind nach Autorennamen (mit den Anfangsbuchstaben der Vornamen) *habetisch* anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen tors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 ter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, , Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

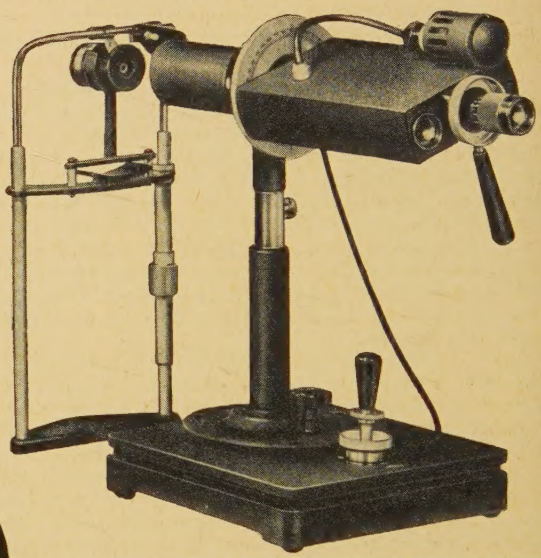
Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um sie kürzer erscheinen zu lassen, unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, n die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen r Zeitschrift.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistien Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten ssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

JENOPTIK JENA GmbH



KOINZIDENZ-REFRAKTOMETER nach Prof. Hartinger

zur objektiven Feststellung des Refraktionszustandes achsensymmetrischer und astigmatischer Augen, der Brechwerte der zur Korrektion erforderlichen Brillengläser und der Hauptschnittlagen bei Astigmatismus

Anerkannt gute Ergebnisse durch das neue Koinzidenz-Meßprinzip

Einfache Handhabung

Jetzt auf neuem, verstärktem Instrumententisch mit Öldruckhochstellung durch Fußhebel

Vertrieb für die Bundesrepublik

WERNER JÄHNERT GÖTTINGEN

Generalvertretung der optischen Werke JENA

aus JENA

Verlangen Sie bitte Druckschriften 60 E „KoR"

Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt ein Prospekt bei von der Firma Dr. Mann, Berlin

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. — Springer-Ve
Berlin . Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germ